

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева

На правах рукописи

Митянов Виталий Сергеевич

**Разработка метода регионаправленного синтеза
2-незамещенных 1-арилимидазолов и их
N-оксидов**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Перевалов В.П.

Москва – 2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Литературный обзор. Методы синтеза 1-арилимидазолов со свободным положением 2	7
1.1. Реакции построения имидазольного кольца из ациклических предшественников.....	7
1.1.1. Циклизации, приводящие к 1-арилимидазолам со свободным положением 2.....	7
1.1.1.1. Конденсация изонитрилов, содержащих активную метиленовую группу с реагентами, содержащими кратную C,N связь.....	7
1.1.1.2. Катализируемое медью циклоприсоединение двух различных изоцианидов.....	16
1.1.1.3. Восстановительная конденсация 3-ариламино-2-нитроенонов с ортоэфирами.....	20
1.1.1.4. Конденсация N-замещённых α -аминоацетамидов с реагентом Вильсмайера.....	21
1.1.1.5. Конденсация α -аминонитрилов с реагентом Вильсмайера.....	22
1.1.1.6. Конденсация α -аминонитрилов с ариламинами и триэтилортоформиатом.....	23
1.1.1.7. Конденсация производных метилового эфира 3-бром-2-изоцианоакриловой кислоты с ариламинами.....	24
1.1.1.8. Взаимодействие 1,3-диаза-1,3-бутадиенов с реагентом Симмонса-Смита.....	27
1.1.1.9. Конденсация 1,2-диаза-1,3-диенов с первичными аминами и альдегидами.....	28
1.1.2. Методы синтеза 2-незамещённых 1-арилимидазолов, включающие стадию десульфуризации 2-тиопроизводных.....	29
1.1.2.1. Конденсации, приводящие к 2-меркаптоимидазолам.....	29
1.1.2.2. Конденсация N-арилизотиомочевин с 1,2-бисэлектрофилами.....	30

1.1.2.3. Конденсция изотиоцианатов с α -аминокарбонильными соединениями.....	31
1.2. Методы N-арилирования имидазолов.....	34
1.2.1. Арилирование имидазолов арилгалогенидами.....	35
1.2.2. Арилирование имидазолов арилбороновыми кислотами и их производными.....	41
1.2.3. Арилирование имидазолов арилтриметоксисиланами.....	47
1.2.4. Арилирование имидазолов триацетатами арилсвинца.....	48
1.2.5. Арилирование имидазолов диарилиодониевыми солями.....	48
1.2.6. Арилирование имидазолов 2-(триметилсилил)арилтрифлатами в присутствии фторида цезия.....	48
ГЛАВА 2. Обсуждение результатов.....	50
2.1. Получение 1-арил-4,5-диметил-1H-имидазолов.....	52
2.2. Получение 1-арил-4- и 1-арил-5-ацил-1H-имидазолов.....	65
2.3. Получение производных 1-арил-5-метил-1H-имидазол-4-карбоновых кислот.....	78
2.4. Получение 1,4- и 1,5-диарил-1H-имидазолов.....	84
2.5. Получение 1,5-диарилимидазолов, являющихся гетероциклическими аналогами комбретастатина А-4.....	93
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть.....	96
ВЫВОДЫ.....	121
ЛИТЕРАТУРА.....	122
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Традиционными задачами органической химии являются: разработка эффективных методов синтеза новых соединений, исследование особенностей строения, реакционной способности и возможных практических применений новых веществ. Среди всего многообразия органических веществ значительную долю составляют гетероциклические соединения. Одними из наиболее теоретически важных и практически ценных классов являются пятичленные азотсодержащие гетероциклы, в частности имидазолы, богато представленные среди природных и биологически активных соединений.

Несмотря на огромное количество работ, посвященных различным аспектам химии имидазолов, многие проблемы остаются нерешёнными. В частности, для многих важных классов имидазолов отсутствуют удобные методы синтеза. Так, хорошо известный способ синтеза N-оксидов имидазолов путем конденсации монооксимов α -дикетонов с аминами и альдегидами, как правило, не позволяет получать N-оксиды 1-арилимидазолов со свободным вторым положением. Считается, что основной причиной является нестабильность данных соединений и их склонность к легкой перегруппировке 1-арилимидазол-2-оны.

Цель работы. Разработка метода синтеза, изучение закономерностей образования и особенностей строения 1-арилимидазолов и их N-оксидов.

Научная новизна. Основным результатом проведенных исследований является разработка нового эффективного метода синтеза 1-арилимидазолов. Предложенная синтетическая схема заключается в получении 1-арилимидазолов в виде стабильных комплексов их N-оксидов и последующем восстановлении N-оксидной функции.

Найдено, что конденсация монооксимов α -дикетонов с ароматическими аминами и формальдегидом в присутствии эфира трифторида бора приводит к образованию ранее не известных стабильных донорно-акцепторных комплексов трифторида бора с N-оксидами 1-арилимидазолов. Установлены

возможности и ограничения данной реакции, а также особенности строения образующихся комплексов. Показано, что:

- данная конденсация открывает удобный путь к 1-арилимидазолам, содержащим в 4 и 5 положениях алкильные, арильные и ацильные заместители;
- комплексы трифторида бора с N-оксидами 1-арил-4-карбамоилимидазолов не образуются, однако сами N-оксиды можно получить с превосходными выходами. Эти соединения весьма устойчивы в силу образования прочной внутримолекулярной водородной связи между N-оксидным атомом кислорода и NH-протоном амидной группы;
- данным способом не удастся получить комплексы N-оксидов 1-арилимидазолов, содержащих в 4 положении этоксикарбонильную группу, которая препятствует образованию прочной связи между трифторидом бора и N-оксидным атомом кислорода.

Предложенный синтетический подход экспериментально проиллюстрирован на примере получения широкого ряда новых 1-арилимидазолов с различными функциональными группами в арильной части и 4, 5 положениях имидазольного кольца, в том числе труднодоступных 1,5-диарилимидазолов.

Практическая значимость. Разработан простой и эффективный метод получения 1-арилимидазолов и их N-оксидов. С помощью этого метода синтезирован ряд новых производных имидазола, перспективных как с точки зрения возможностей их дальнейшей функционализации, так и с точки зрения потенциальной биологической активности. В частности, получен ряд гетероциклических аналогов природного противоракового препарата комбретастатина А-4.

Личный вклад автора заключается в выполнении всех этапов диссертационной работы, от постановки цели и задач исследования, планирования и проведения эксперимента до обсуждения полученных результатов, формулирования выводов и написания статей.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений» (Москва, 2010); VII, VIII и IX Международном конгрессе молодых учёных по химии и химической технологии (Москва, 2011, 2012 и 2013); Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012); Международной научной конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2012» (Москва, 2012).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 работ: 2 статьи в международных журналах и тезисы 6 докладов конференций различных уровней.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из литературного обзора, обсуждения результатов исследования, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 174 наименований, содержит 29 таблиц, 47 схем, 2 рисунка и 25 приложений.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1-АРИЛИМИДАЗОЛОВ СО СВОБОДНЫМ ПОЛОЖЕНИЕМ 2

Способы получения 1-арилимидазолов частично рассмотрены в монографии Гриммета [1], посвященной методам синтеза имидазолов и бензимидазолов. Кроме того, сведения о методах синтеза этих соединений содержатся в трех выпусках *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* [2-4]. Однако систематически этот класс имидазолов не был рассмотрен ни в одной из этих работ [2-4], поскольку они были посвящены химии всего множества производных имидазола и бензимидазола.

Настоящий обзор посвящен методам синтеза 1-арил(гетарил)имидазолов со свободным положением 2. По понятным причинам основное внимание уделено работам, вышедшим за последние 20 лет.

Методы синтеза 1-арилимидазолов можно условно разделить на две большие группы: методы, основанные на различных реакциях построения имидазольного кольца из ациклических предшественников и методы образования связи между атомом азота имидазола и ароматическим заместителем. В первой группе будут рассмотрены также методы синтеза 2-незамещённых 1-арилимидазолов, включающие стадию десульфуризации 2-тиопроизводных. Методы введения и модификации функциональных групп в данном обзоре рассматриваться не будут.

1.1. Реакции построения имидазольного кольца из ациклических предшественников

1.1.1. Циклизации, приводящие к 1-арилимидазолам со свободным положением 2

1.1.1.1. Конденсация изонитрилов, содержащих активную метиленовую группу с реагентами, содержащими кратную C,N связь

Одним из наиболее эффективных методов синтеза имидазолов и ряда других азотсодержащих пятичленных гетероциклов, со свободным положением

2, является конденсация изонитрилов, содержащих активную метиленовую группу с реагентами, содержащими кратную C,N связь (альдимины, имидоилхлоридами, нитрилами, изоцианатами или иминоэфирами).

Наиболее часто используется (4-метилфенил)сульфонилметилизотиоцианид (TOSMIC), который в настоящее время является коммерчески доступным реактивом. Благодаря наличию двух электроноакцепторных групп TOSMIC проявляет высокую СН-кислотность и способен количественно депротонироваться под действием сильных оснований.

Конденсация TOSMIC с имидоилхлоридами [5,6] (табл. 1) проходит в весьма мягких условиях в присутствии сильного ненуклеофильного основания в апротонных полярных растворителях (ДМСО, ДМЭ, ТГФ, ГМФТА). При этом особое значение имеет сухость растворителей, а в ряде случаев, необходима инертная атмосфера, поскольку даже следовые количества воды приводят к быстрому гидролизу имидоилхлоридов. Легкость гидролиза последних, как отмечают авторы [5], зависит от природы заместителей R и R¹. Так при R = ^tBu и R¹ = c-Hex получить целевой имидазол не удалось вследствие гидролиза имидоилхлорида до соответствующего амида.

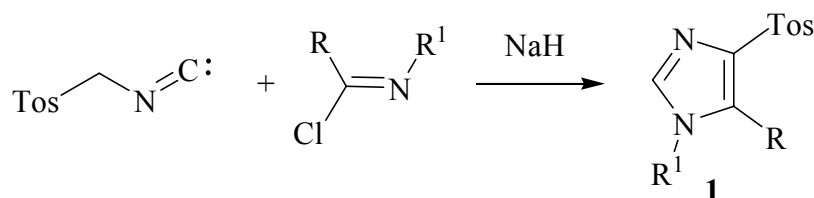


Таблица 1

Получение имидазолов **1** [5]

R	R ¹	Выход, %
Ph	Ph	60
Ph	o-O ₂ NC ₆ H ₄	85
п-O ₂ NC ₆ H ₄	Ph	88
Ph	c-Hex	80
п-O ₂ NC ₆ H ₄	c-Hex	75
^t Bu	c-Hex	-

Конденсация TOSMIC с альдимидами приводит к 1,5-дизамещенным имидазолам, не содержащим тозилной группы в 4 положении [6-8]. В данном случае конденсация проходит через образование промежуточных 4-тозил-2-имидазолинов, которые в определенных условиях можно выделить. Таким образом, можно получить имидазолы **2** в две стадии, используя методы В и С или в одну – по методу А (табл. 2). Эти пути не всегда взаимозаменяемы и скорее дополняют друг друга.

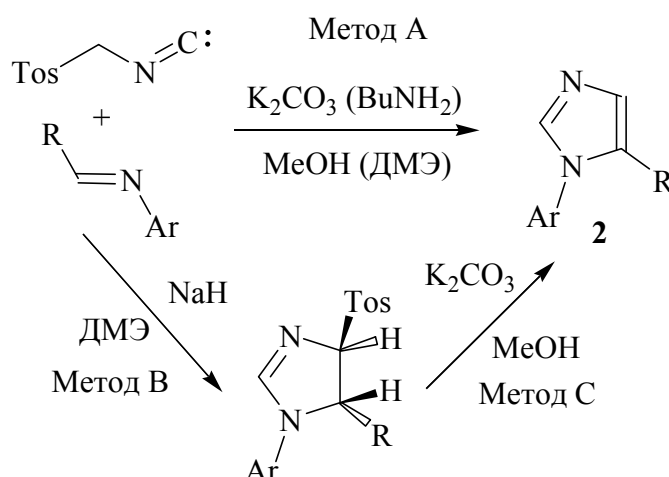


Таблица 2

Получение имидазолов **2** [6]

R	Ar	Метод	Основание	Выход, %
O ₂ NC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	A	K ₂ CO ₃	82
C ₆ H ₅	4-O ₂ NC ₆ H ₄	A	K ₂ CO ₃	70
C ₆ H ₅	4-O ₂ NC ₆ H ₄	B+C	KH/K ₂ CO ₃	65
4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	A	K ₂ CO ₃	87
4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	A	t-BuNH ₂	0
4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	A	K ₂ CO ₃	43
4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	B+C	NaH/K ₂ CO ₃	40
C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	B+C	NaH/K ₂ CO ₃	56
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	A	K ₂ CO ₃	~0
4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	B+C	NaH/K ₂ CO ₃	19

В качестве основания в методе А почти во всех случаях с успехом используется поташ. Но стоит отметить, что при получении 1,5-диалкилимидазолов, поташ заменялся на ^tBuNH₂ для подавления побочных превращений TOSMIC. Другие амины также могут выступать в качестве

основания; предпочтительно использовать те, из которых образованы альдимины.

Производные **4a,б** также способны взаимодействовать с альдимидами с образованием 1,4,5-тризамещенных имидазолов **3**; промежуточные 2-имидазолины (в виде стабильных соединений) при этом не образуются. Вероятно, нуклеофильность аниона, генерируемого из **4a** заметно меньше по сравнению с TOSMIC. Это проявляется в том, что **4a** не реагирует с N-бензилиденанилином в обычных условиях (табл. 3) и не подвергается циклодимеризации как TOSMIC.

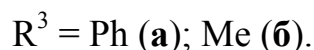
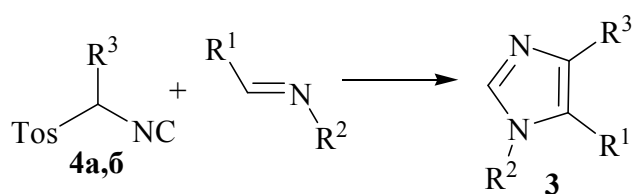


Таблица 3

Получение 1,4,5-тризамещенных имидазолов **3** [6]

R^1	R^2	R^3	Основание/ растворитель	Выход, %
Ph	Ph	Ph	t-BuNH ₂ /ДМЭ	а
Ph	Ph	Ph	K ₂ CO ₃ /MeOH- ДМЭ	б
Ph	Ph	Ph	NaH/ДМЭ	в
Ph	4-O ₂ NC ₆ H ₄	Ph	NaH/ДМЭ	82
Ph	4-O ₂ NC ₆ H ₄	Me	NaH/ДМЭ	75

а) Выделено 76% исходного изонитрила **6**, б) имидазола **3** в реакционной массе не обнаруживается, в) выделено 80% исходного изонитрила **6**

На конденсации TOSMIC с альдимидами основан двухстадийный способ получения эфиров 1-арилимидазол-5-карбоновых кислот **5** [9]. Взаимодействие этилглиоксилата с первичными ароматическими аминами приводит к производным **6**, которые, вероятно, в условиях последующей конденсации с TOSMIC превращаются *in situ* в реакционноспособные альдимины **7**. В данную

конденсацию вступают ариламины как с электронно-донорными, так и с электронно-акцепторными заместителями, а также гетариламины (табл. 4).

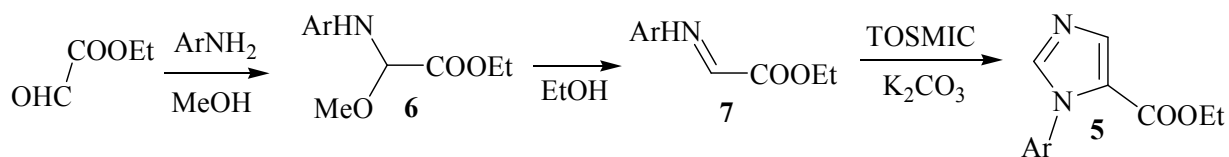


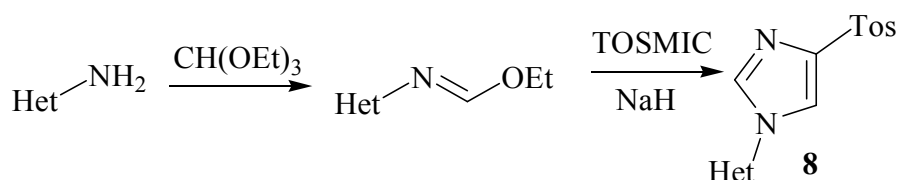
Таблица 4

Получение эфиров 1-арилимидазол-5-карбоновых кислот **5** [9]

ArNH₂	Мольное соотношение ArNH₂/CHOCOO Et	Выход 6, %	Мольное соотношение 6/TOSMIC/K₂CO₃	Выход 5, %
	1.0/5.0	89	1.0/1.2/2.0	68
	1.0/5.0	a	1.0/1.2/2.0	40
	1.0/5.0	95	1.0/1.2/2.0	89
	1.0/1.3	98	1.0/2.5/4.0	96
	1.0/2.5	a	1.0/2.5/5.0	48

а) Соединение не было выделено в индивидуальном виде.

Конденсация TOSMIC с иминоэфирами, предварительно полученными взаимодействием ариламинов с триэтилортоформиатом, приводит к 1-гетарил-4-тозилимидазолам **8** [10].



Близким аналогом TOSMIC является бензотриазол-1-илметилизоцианид (BETMIC) [11]. Поскольку бензотриазольная группа стабилизирует карбанион в меньшей степени, чем тозилъная, депротонированный BETMIC более активен и способен взаимодействовать с менее реакционноспособными альдимидами. Сравнение реакционной способности TOSMIC и BETMIC по отношению к альдимидам приведено в таблице 5.

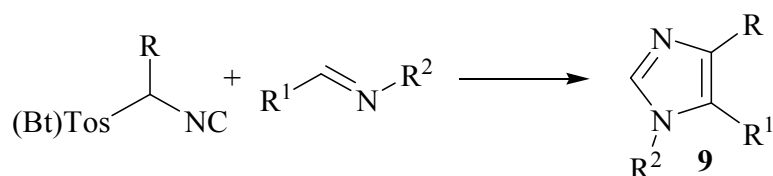
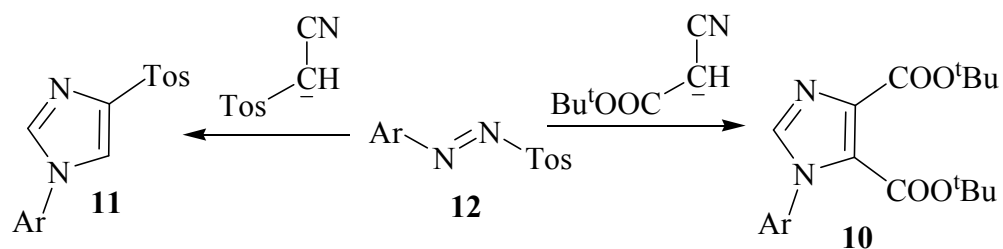


Таблица 5

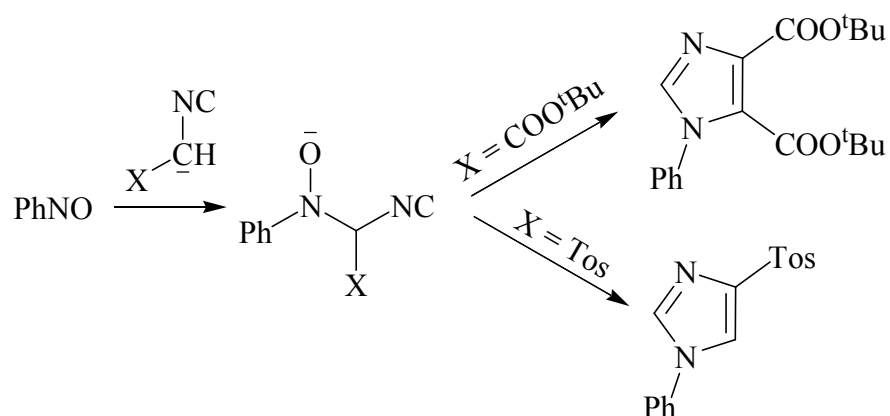
Сравнение реакционной способности TOSMIC и BETMIC [11]

R	R ¹	R ²	Выход 9, %	
			TOSMIC	BETMIC
Me	Ph	4-O ₂ NC ₆ H ₄	75	-
Ph	Ph	Ph	0	23
Me	Ph	Ph	0	67
C ₆ H ₅ CH ₂	4-ClC ₆ H ₄	Ph	68	-
C ₆ H ₅ CH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	0	73
H	Ph	Ph	56	85

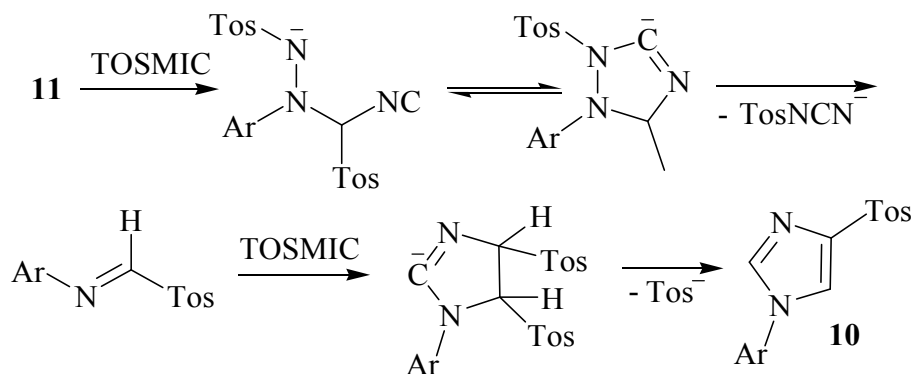
Конденсация арилазосульфонов **12** с калиевыми солями трет-бутилизоцианоацетата (TBICA) и TOSMIC в ДМСО приводит к 1-арил-4,5-бис(трет-бутоксикарбонил)имидазолам **10** и 1-арил-4-тозилимидазолам **11**, соответственно [12]. Выходы соединений **10** и **11** варьируются от средних до высоких в зависимости от природы Ar (табл. 6 на стр. 14).



В данных конденсациях арилазосульфоны выступают в роли синтетических эквивалентов нитрозоаренов, которые, как известно, способны в присутствии оснований вступать в конденсацию Закса с соединениями, содержащими активную метиленовую группу.



Но в отличие от нитрозоаренов, арилазосульфоны значительно более доступные соединения. Для конденсации арилазосульфонов **12** с ТВІСА и TOSMIC были предложены механизмы, представленные ниже.



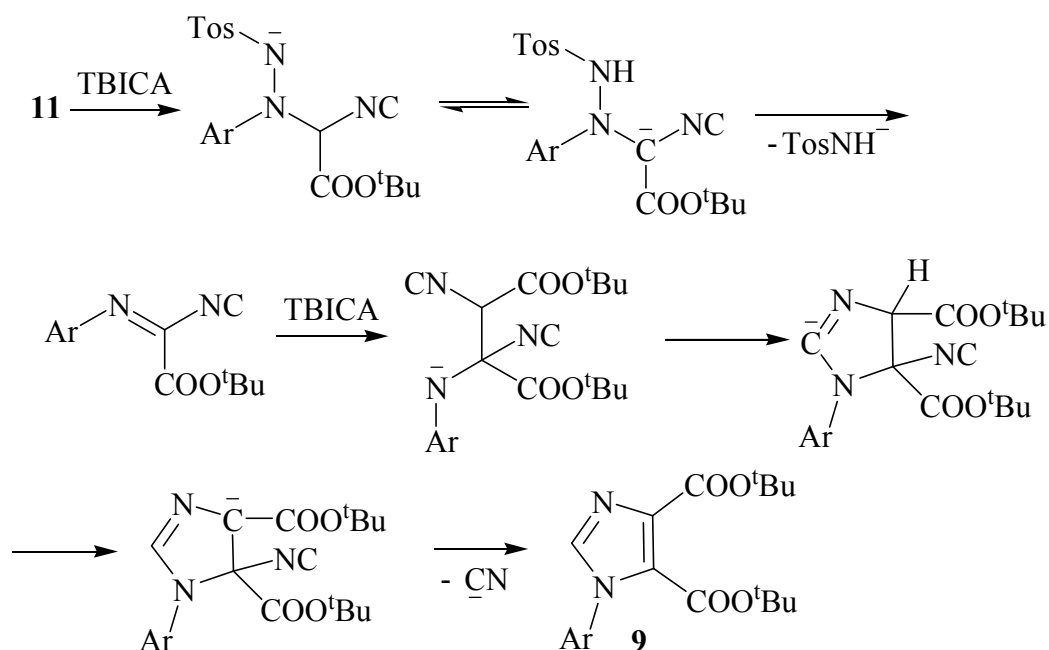


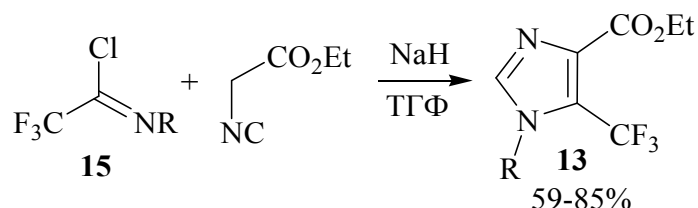
Таблица 6

Выходы имидазолов **10** и **11** [12]

Ar	Выход, %	
	10	11
C ₆ H ₅	82	60
4-MeC ₆ H ₄	75	62
3-MeOC ₆ H ₄	86	77
4-MeOC ₆ H ₄	65	33
2-ClC ₆ H ₄	62	51
3-ClC ₆ H ₄	87	74
4-ClC ₆ H ₄	85	80
4-BrC ₆ H ₄	65	72
2-O ₂ NC ₆ H ₄	23	-
4-O ₂ NC ₆ H ₄	28	50
2-нафтил	89	45

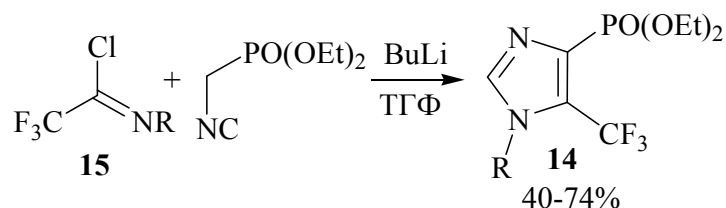
Циклоприсоединение 1,3-диполярных изонитрилов к таким активным диполярофилам, как имидоилхлориды, можно использовать для получения имидазолов труднодоступных другими способами. Например, имидазолов содержащих трифторметильную или фосфонатную группы [13,14]. Образование имидазолов **13** [14] проходит очень легко, природа заместителя R практически не влияет на скорость и выход реакции. Исходные трифторацетилимидоилхлориды **15** легко могут быть получены кипячением

смеси трифторуксусной кислоты и первичного амина в тетрахлорметане в присутствии NEt_3 и PPh_3 [15].



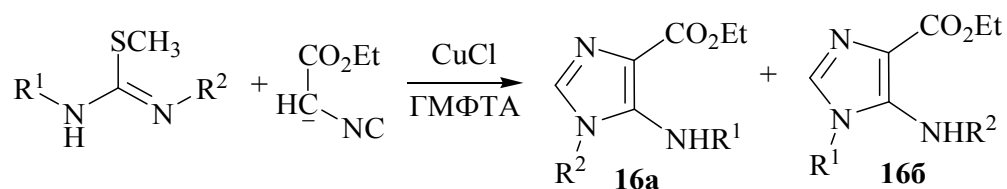
$\text{R} = \text{H}-\text{C}_8\text{H}_{17}$; $\text{c}-\text{C}_6\text{H}_{11}$; $4-\text{MeC}_6\text{H}_4$; $2,4-\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$; $4-\text{MeOC}_6\text{H}_4$; $4-\text{ClC}_6\text{H}_4$; $4-\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; $2-\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$.

Аналогичным образом были получены и производные **14** [13]. Однако в этом случае требуется применение BuLi вместо NaH , поскольку использование последнего, как отмечают авторы [13], приводит к сложно разделяемой смеси веществ. Кроме того, определенное значение имеет природа заместителя R . Так, при $\text{R} = \text{Alk}$ выходы заметно меньше, что связывают с меньшей стабильностью таких имидаилхлоридов **15** в присутствии оснований.



$\text{R} = \text{H}-\text{C}_8\text{H}_{17}$; PhCH_2CH_2 ; Ph ; $4-\text{MeC}_6\text{H}_4$; $3,4-\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$; $4-\text{MeOC}_6\text{H}_4$; $4-\text{ClC}_6\text{H}_4$; $4-\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$.

В конденсацию с изоцианидами, содержащими активную метиленовую группу вступают и такие слабые электрофилы, как изотиомочевины [16], однако в этом случае необходим катализатор.



Конденсация осуществляется в ГМФТА при комнатной температуре с использованием в качестве катализатора CuCl . В отсутствие солей

одновалентной меди реакция не идет, в то же время при использовании CuCl в стехиометрических количествах можно осуществить конденсацию с самим этилизоцианоацетатом, а не его калиевой солью.

Авторы [16] не исключают возможности участия в реакции промежуточно образующихся карбодиимидов. Так, конденсация дициклогексилкарбодиимида с этилизоцианоацетатом приводит в обычных условиях к продукту конденсации с выходом 30%. Однако, ни Cu_2O , ни этилизоцианоацетат по отдельности не вызывают превращения $\text{N,N}'$ -дифенилизотиомочевины в соответствующий карбодиимид.

При введении в реакцию несимметрично замещенных изотиомочевин наблюдается довольно высокая региоселективность (табл. 7). Хотя связь природы заместителей с их положением в продукте конденсации не прослеживается.

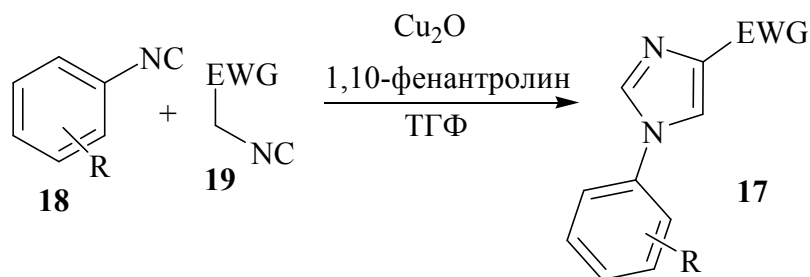
Таблица 7

Получение имидазолов **16a,б** [16]

R1	R2	Выход, %	Соотношение 16a/16b
Ph	Ph	75	-
PhCH_2	Ph	66	$>10:1$
H	PhCH_2	30	$<20:1$
PhCH_2	PhCO	70	1:4
$\text{c-C}_6\text{H}_{11}$	$\text{c-C}_6\text{H}_{11}$	30 ^a	-

a) Реакция с $\text{N,N}'$ -дициклогексилмочевинной

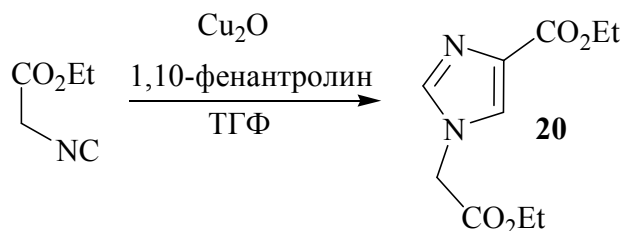
1.1.1.2 Катализируемое медью циклоприсоединение двух различных изоцианидов



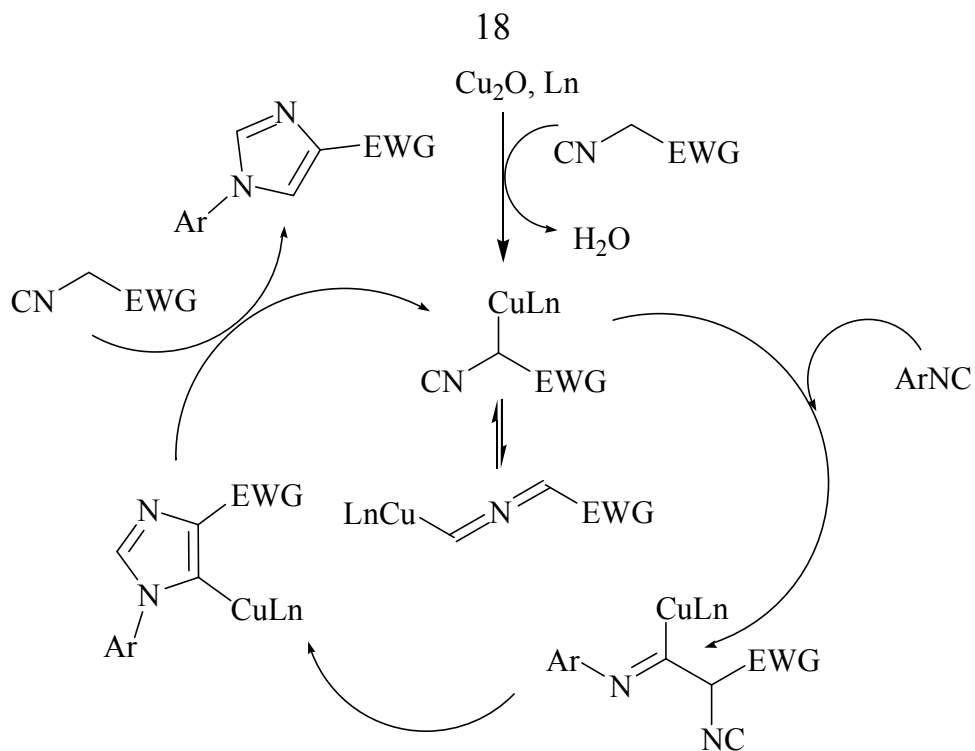
Катализируемое медью циклоприсоединение двух различных изоцианидов [17,18] приводит 1-арилимидазолам **17**. В отсутствие медного катализатора реакция не идет, однако интересно отметить, что в то время как металлическая медь и оксид меди (I) в присутствии 1,10-фенантролина приводят к прекрасному выходу продуктов, CuCl_2 и CuCl не проявляют каталитической активности. Также не совсем ясна роль лиганда. Среди различных протестированных типичных лигандов (амины, фосфины и др.) наилучший результат показала система Cu_2O /1,10-фенантролин.

На модельной реакции изоцианобензола (**18**, $\text{R} = \text{H}$) с различными изоцианидами **19** было изучено влияние природы электронно-акцепторной группы. Так, замена этоксикарбонильной группы на трет-бутоксикарбонильную не сказалась на выходе реакции. Введение диэтилфосфонатной и диэтиламидной групп привело к имидазолам с выходами 62% и 71% соответственно, хотя время реакции при этом возросло на порядок. Бензилизоцианид (**19**, $\text{EWG} = \text{Ph}$) в эту реакцию не вступает.

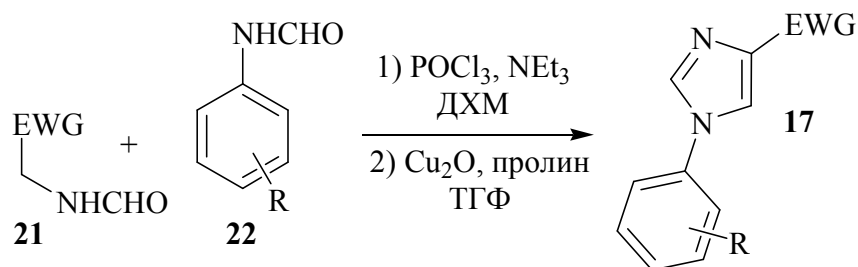
К несомненным достоинствам данного метода следует отнести тот факт, что выход не зависит от характера и положения заместителей в арилизоцианиде **18** (табл. 8). В то же время при проведении реакции **19** ($\text{EWG} = \text{COOEt}$) с алифатическими изоцианидами, такими как *n*-бутил- и циклогексилизоцианид выход целевых имидазолов составил всего 12% и 10% соответственно. В этих случаях в основном образуется продукт гомо-циклоприсоединения **20**.



Предполагаемый авторами [17] механизм кросс-циклоприсоединения изоцианидов **18** и **19** представлен ниже.



Изонитрильная группа довольно лабильна к действию как электрофилов, так и нуклеофилов, что затрудняет работу с соединениями типа **18** и **19**. Поэтому удобной препаративной модификацией кросс-циклоприсоединения изоцианидов может служить недавно предложенный способ [18], в котором используются стабильные формамиды **21** и **22**. Превращение соединений **21** и **22** в соответствующие изоцианиды осуществляется действием системы $\text{POCl}_3/\text{NEt}_3$. После дегидратации таким способом реакционную массу достаточно профильтровать через слой силикагеля для проведения последующего циклоприсоединения.



Также было показано, что использование в качестве лиганда L-пролина вместо 1,10-фенантролина позволяет проводить реакцию при комнатной температуре без увеличения времени реакции и со сравнимым выходом (табл. 8).

Синтез имидазолов **17** [17,18]

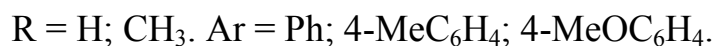
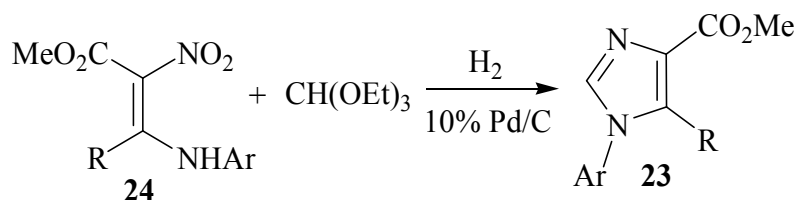
R	Выход, %	
	А	Б
H	93	95
4-OMe	93	92
3-OMe	98	96
2-OMe	88	65
4-COOMe	98	-
4-CN	97	-
4-NO ₂	88	76
3-NO ₂	-	20
2-NO ₂	-	10
4-Me	-	92
3-Me	-	93
2-Me	-	95
4-Cl	93	91
3-Cl	-	92
2-Cl	-	97
4- (Me ₃ Si-C≡C) —	91	-
1-нафтил	95	-
2,6-диметил	92	-

А) Из изоцианидов **17** и этилизоцианацетата (**18**, EWG = CO₂Et). Б) Из N-арилформамидов **21** и этилового эфира N-формилглицина при использовании в качестве катализатора Cu₂O и 1,10-фенантролина в качестве лиганда (общий выход на стадии дегидратации и циклизации).

Этот метод, является, пожалуй, одним из лучших: исходные соединений довольно доступны, реакция проходит в мягких условиях и с очень высокими выходами, причем природа и положение заместителей в соединениях **18** и **22** не оказывают заметного влияния на выход реакции. Хотя остается неясным резкое падение выхода для N-арилформамидов с нитро группой в орто- и мета-положениях.

1.1.1.3 Восстановительная конденсация 3-ариламино-2-нитроенонов с ортоэфирами

В условиях каталитического гидрирования соединения **24** в присутствии избытка триэтилортоформиата превращаются в 1-арил-4-метоксикарбонилимидазолы **23** [19]. Исходные 3-ариламино-2-нитроакрилаты **24** ($R = H$) легко получают взаимодействием метилового эфира нитроуксусной кислоты, триэтилортоформиата и соответствующего ариламина, а 3-ариламино-нитрокротонаты **24** ($R = CH_3$) получают конденсацией 3-этокси-2-нитрокротоната с соответствующим ариламином.



Замена водорода на другие восстановители не позволила увеличить выход реакции. Так, хотя при использовании амальгамы алюминия в метаноле образуется больше целевого имидазола и меньше побочных продуктов, наличие нерастворимого геля гидроксида алюминия сильно затрудняет обработку реакционной массы и выделение продукта в индивидуальном виде.

Имидазолы **23** ($R = H$) были получены с очень низкими выходами (табл. 9) после выделения с помощью колоночной хроматографии. Однако предварительная обработка реакционной массы пикриновой кислотой позволяет выделить продукты в виде легко кристаллизующихся пикратов со значительно бóльшими выходами. Простое фильтрование пикратов через силикагель позволяет регенерировать свободные имидазолы.

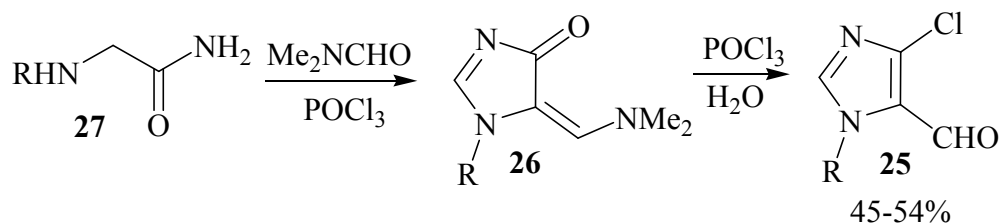
Получение 1-арилимидазолов **23** [19]

R	Ar	Выход, %
H	Ph	28 (61 ^a)
H	4-MeC ₆ H ₄	17 (42 ^a)
H	4-MeOC ₆ H ₄	16 (57 ^a)
CH ₃	Ph	62
CH ₃	4-MeC ₆ H ₄	50
CH ₃	4-MeOC ₆ H ₄	42

а) Выход продукта при выделении в виде пикрата

1.1.1.4. Конденсация N-замещенных α-аминоацетамидов с реагентом Вильсмайера

Действие смеси ДМФА и POCl₃ в соотношении 1:2 на N-замещённые α-аминоацетамиды **27** приводит к 1-арил(алкил)-4-хлор-1H-имидазол-5-карбоксальдегидам **25** [20].



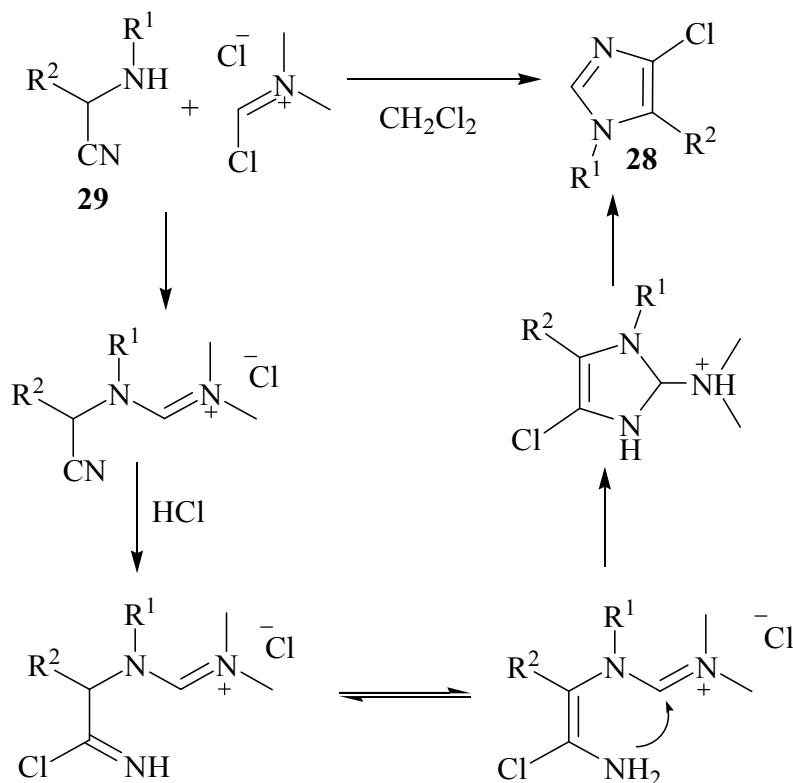
R = Bu; PhCH₂; Ph, 2-CH₃C₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-BrC₆H₄; 4-MeC₆H₄; 4-MeOC₆H₄; 2,5-Me₂C₆H₃; 1-нафтил.

Образование промежуточных соединений **26** было подтверждено выделением в индивидуальном виде одного из этих производных при проведении реакции с мольным соотношением ДМФА и POCl₃ 1:1.

К достоинствам данного метода следует отнести, главным образом, доступность исходных веществ и возможность получать имидазолы, содержащие формильную группу, введение которой в имидазольное кольцо с помощью классических методов формилирования довольно затруднительно.

1.1.1.5 Конденсация α -аминонитрилов с реагентом Вильсмайера

Конденсация α -аминонитрилов **29** с хлоридом хлорметиленимина (реагентом Вильсмайера) [21,22] приводит к образованию 1,5-дизамещенных 4-хлоримидазолов **28**.

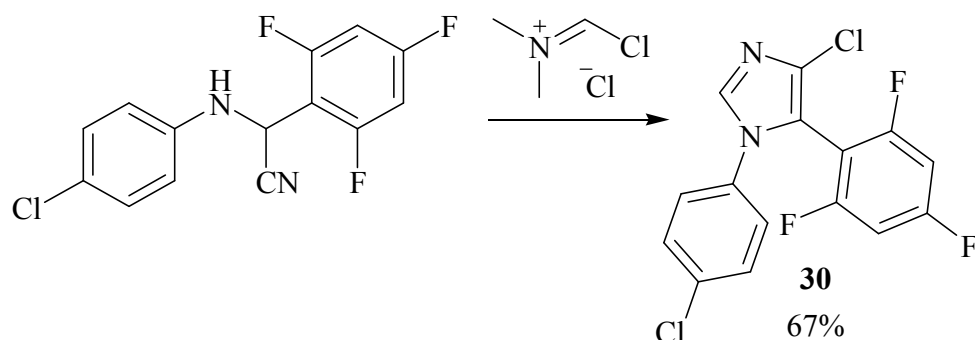


Конечно, при использовании реагента Вильсмайера можно было бы ожидать формилирования образующихся имидазолов по 2 положению. Однако, конкуренции между этими процессами не наблюдалось и лишь в двух случаях с помощью масс-спектрометрии были обнаружены следовые количества продуктов формилирования.

Применяя бромиметилениминиевую соль можно получать соответствующие 4-бромимидазолы.

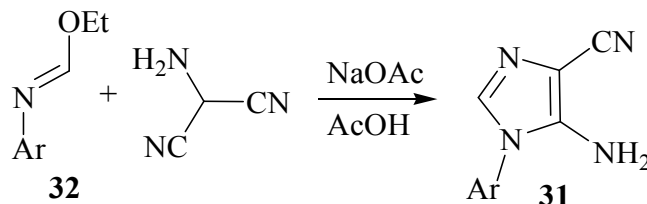
Этот относительно недавно появившийся способ представляется перспективным для получения 4-хлор- и 4-бромимидазолов, однако требует более подробного изучения и подбора условий реакции. В работе [21] приведен только один пример получения 1-арил-4-хлоримидазола с $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ (выход

45%). Совсем недавно этот метод был использован для получения имидазола **30** [22].

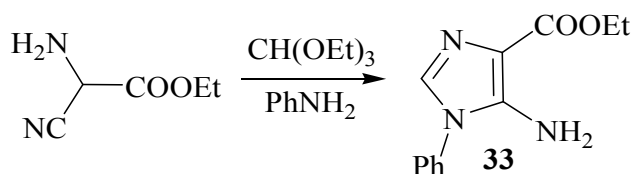


1.1.1.6. Конденсация α -аминонитрилов с ариламинами и триэтилортоформиатом

Синтез 5-амино-4-циано-1-арил(гетарил)имидазолов **31** [23] может быть осуществлен взаимодействием N-арил(гетарил)формамидатов **32** с аминомалонодинитрилом. Выходы соединений **31** довольно низкие (табл. 10), что, вероятно, связано с низкой нуклеофильностью аминомалонодинитрила.



При использовании в качестве аминонитрильной компоненты этилового эфира 2-амино-2-цианоксусной кислоты конденсация проходит значительно легче. Таким образом был получен 1-фенилимидазол **33** [24].



Для получения 1-арил(гетарил)-5-аминоимидазол-4-карбоксамидов **34** [25] недавно предложена многокомпонентная восстановительная гетероциклизация, в которой α -аминонитрил образуется *in situ*.

Конденсация оксиминоцианоацетамидов **35** с аминами и триэтилортоформиатом в водном ацетонитриле, в присутствии алюминиевой фольги и HgCl_2 приводит с умеренными выходами к имидазол-4-карбоксамидам **34** (табл. 10). Однако, при осуществлении синтеза с выделением продуктов отдельных стадий (восстановление, образование иминоэфира, циклизация) общий выход значительно меньше, чем в однореакторной процедуре.

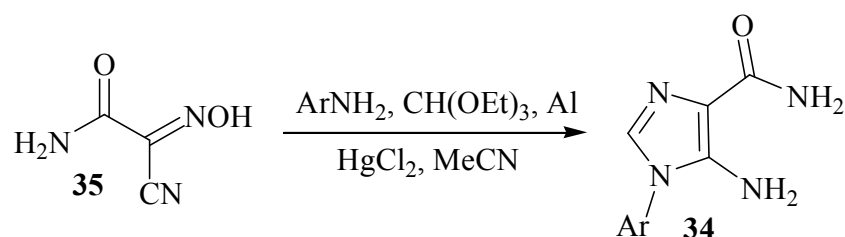
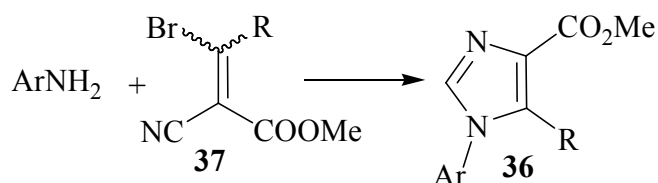


Таблица 10

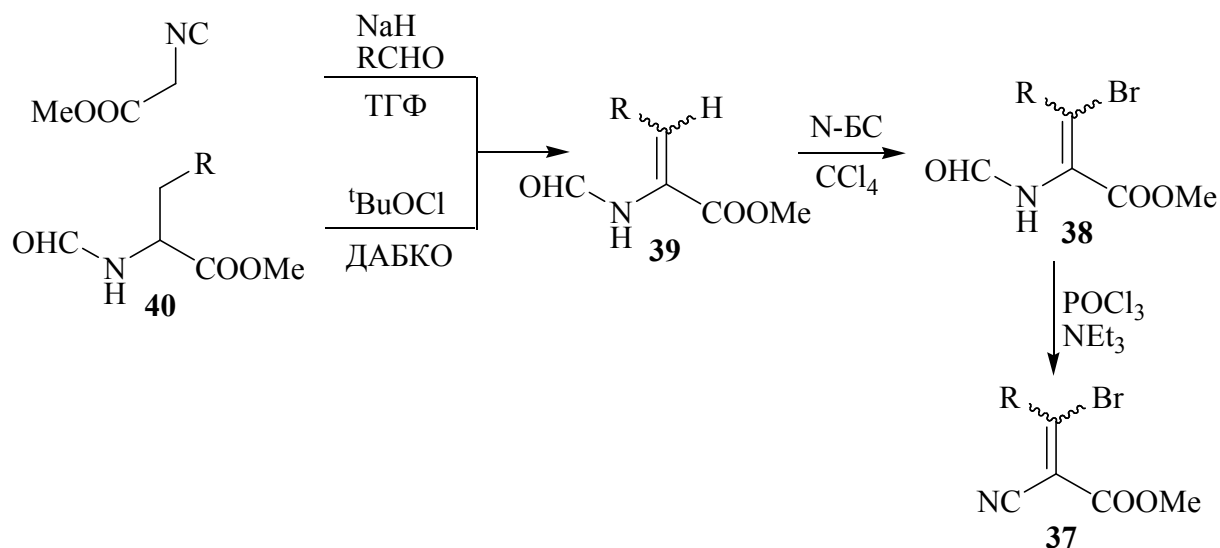
Синтез 1-арил(гетарил)имидазолов **31** [23] и **34** [25]

Ar	Выход соединения 30, %	Ar	Выход соединения 33, %
2-Пу	28	4-MeC ₆ H ₄	42
3-Пу	30	2-тиазолил	42
2-пиримидил	30	Ph	40
4-ClC ₆ H ₄	11	4-MeOC ₆ H ₄	42
2-ClC ₆ H ₄	33	4-ClC ₆ H ₄	38
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	35	4-H ₂ NSO ₂ C ₆ H ₄	40
2,4-Me ₂ C ₆ H ₃	21		
5-Cl-2-пиридил	29		
3,5-Cl ₂ -2-пиридил	63		
2-Cl-3-пиридил	13		

1.1.1.7. Конденсация производных метилового эфира 3-бром-2-изоцианоакриловой кислоты с ариламинами [26,27]

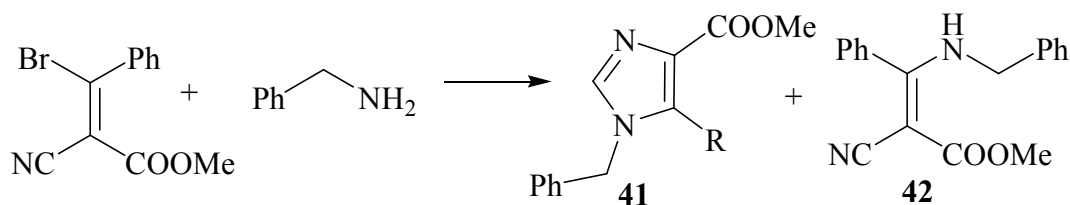


Ключевые предшественники в этом методе синтеза, соединения **37** могут быть получены двумя путями, как показано ниже.



В обоих случаях соединения **37** образуется в основном в форме термодинамически более стабильных *Z*-изомеров. Бромирование **39** приводит преимущественно к образованию *Z*-изомера **38**. Геометрические изомеры **38** можно разделить с помощью колоночной хроматографии, выделить в индивидуальном виде и превратить в соответствующие изонитрилы **37** действием POCl_3 в присутствии триэтиламина с сохранением конфигурации.

Проведенный анализ влияния различных факторов на выход и соотношение продуктов реакции бензиламина и соединения **37** ($\text{R} = \text{Ph}$) позволил подобрать оптимальные условия для получения имидазолов **36** (табл. 11).

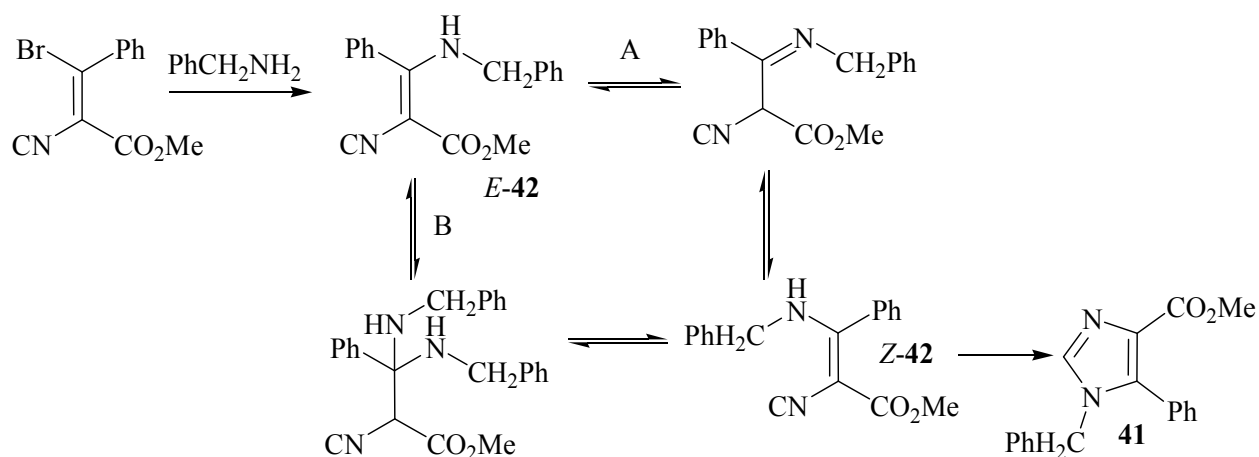


Синтез 1-арилимидазолов **36** [26]

R	Ar	Выход, %
Ph	Ph	52
Ph	4-MeOC ₆ H ₄	62
Ph	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	64
Ph	3-ClC ₆ H ₄	38
Ph	4-MeOOCC ₆ H ₄	0
Me ₂ CH	Ph	63
Et ₂ CH	Ph	34
Et ₂ CH	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄	0

Механизм данной конденсации включает две стадии (стр. 27). На первой стадии, независимо от геометрии 3-бром-2-изоцианоакрилата **37**, присоединение бензиламина по Михаэлю с последующим элиминированием бромоводорода приводит исключительно к *E*-изомеру, который очевидно не способен циклизироваться. Подобный результат объясняется авторами [26] образованием водородной связи между NH-протоном и сложноэфирной группой. Далее *E*-енамин изомеризуется в *Z*-енамин под действием избытка бензиламина, что может происходить двумя способами (А и В). Последнее подтверждается тем, что выделенный в индивидуальном виде, *E*-изомер **42** превращается в соответствующий имидазол под действием различных оснований, как проявляющих нуклеофильные свойства (бензиламин) и способных к присоединению по двойной связи, так и сильных ненуклеофильных оснований (ДБУ).

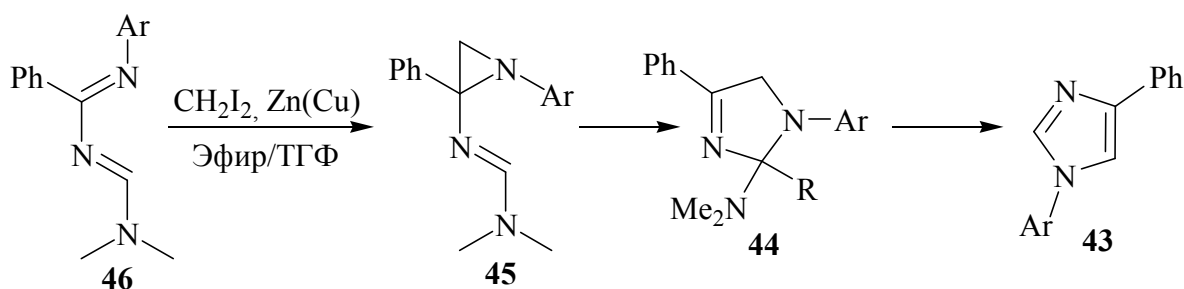
Однако взаимодействие *E*-изомера **42** с двумя эквивалентами 4-хлорбензиламина в ДМФА в течение 24 ч приводит к образованию имидазола **41** с выходом 93%, в то время как имидазол, содержащий в 1 положении 4-хлорфенилметильную группу, не образуется, что говорит о реализации пути А.



Конечно, серьезным ограничением данного метода является невозможность введения в реакцию ариламинов, содержащих даже относительно слабые электронно-акцепторные группы.

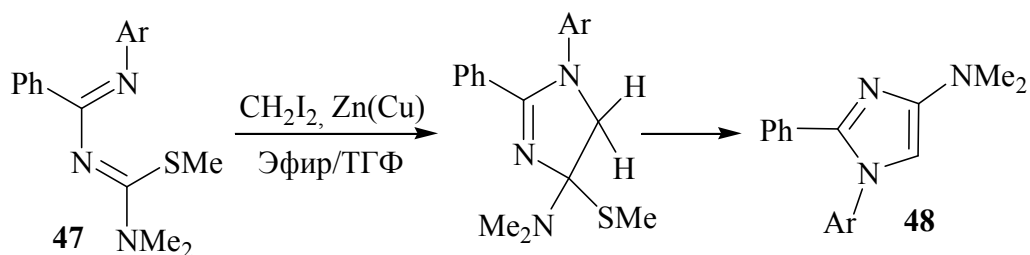
1.1.1.8. Взаимодействие 1,3-диаза-1,3-бутадиенов с реагентом Симмонса-Смита

Взаимодействие 1,3-диаза-1,3-бутадиенов **46** с реагентом Симмонса-Смита [28] происходит несколько неожиданно, с образованием 1,4-дизамещенных имидазолов **43**. По-видимому, 1,3-диаза-1,3-бутадиен образует на первой стадии азиридиновый интермедиат **45**, который претерпевает быстрое расширение цикла с образованием имидазолина **44**, легко элиминирующего диметиламин.



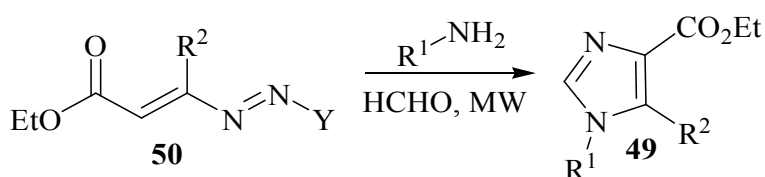
Ar = Ph (57%); 4-MeOC₆H₄, (58%); 4-MeC₆H₄ (63%).

В то же время, 1,3-диаза-1,3-бутадиен **47** родственного строения (отличающийся от **46** наличием метилтиогруппы) реагирует иначе, с образованием имидазола **48**. Вероятно, это объясняется ориентирующим эффектом атома серы.

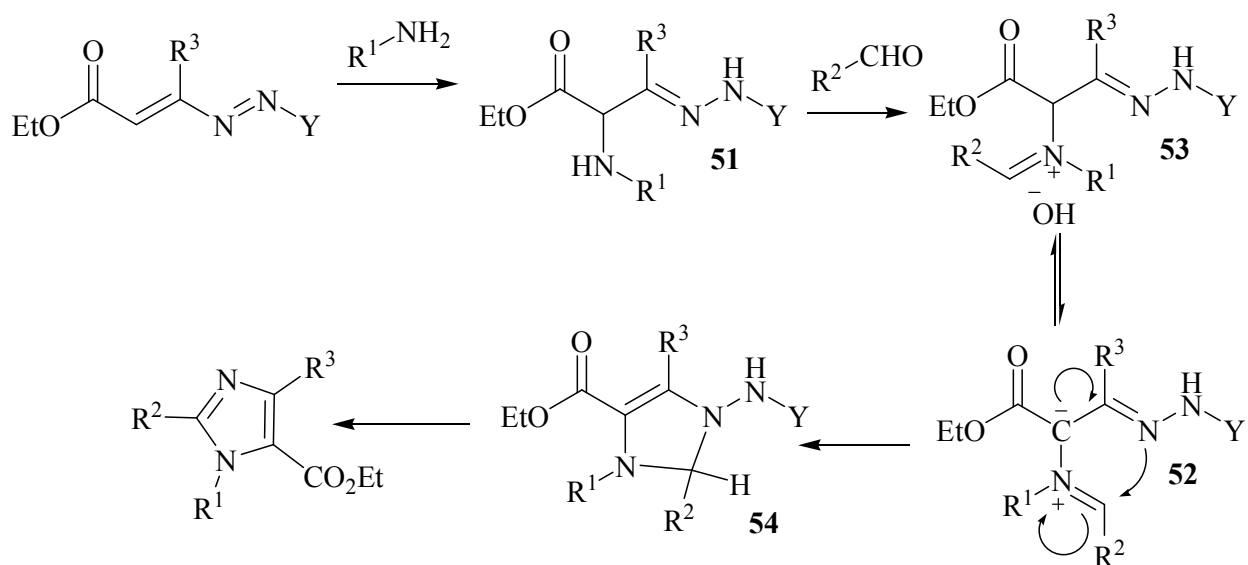


1.1.1.9. Конденсация 1,2-диаза-1,3-диенов с первичными аминами и альдегидами

Конденсация 1,2-диаза-1,3-диенов **50** первичными аминами и альдегидами приводит к 4-этоксикарбонилимидазолам **49** [29].



Присоединение по Михаэлю первичных аминов к 1,2-диаза-1,3-диенам гладко проходит при комнатной температуре с образованием соединений **51**. Последующее облучение микроволнами в запаянной ампуле в присутствии альдегида (или, в некоторых случаях, его ацетала) приводит имидазолам. Ключевой стадией является 1,5-электроциклизация ильда **52** (равновесной формы имина **53**).



Y = COOEt или CONH₂.

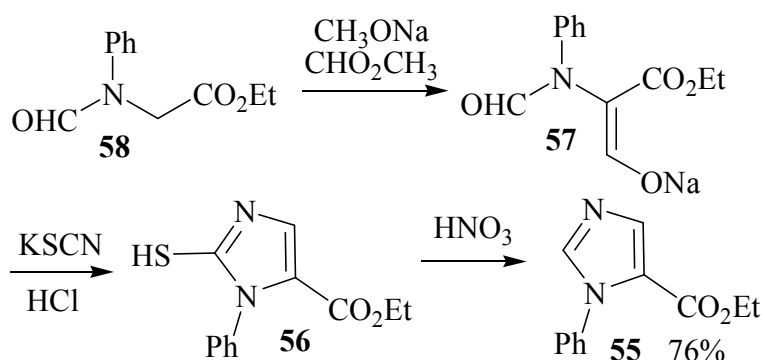
Если в качестве альдегида использовать параформ ($R^2 = H$), то образуются имидазолы со свободным положением 2. Этот метод позволяет получать широкий ряд разнообразно замещенных имидазолов. Однако, как следует из механизма, вовлекаемый в реакцию амин должен обладать достаточной нуклефильностью для последовательного присоединения по активированной двойной связи и взаимодействия с альдегидом. Поэтому в большей степени метод пригоден для алифатических, а не ароматических аминов. Возможность введения в реакцию ароматических аминов показана на примере анилина (с выходом 80% для $Y = COOEt$ и 31% для $Y = CONH_2$) и 4- N,N -диметиламиноанилина (с выходом 76% для $Y = COOEt$ и 70% для $Y = CONH_2$).

1.1.2. Методы синтеза 2-незамещённых 1-арилимидазолов, включающие стадию десульфуризации 2-тиопроизводных

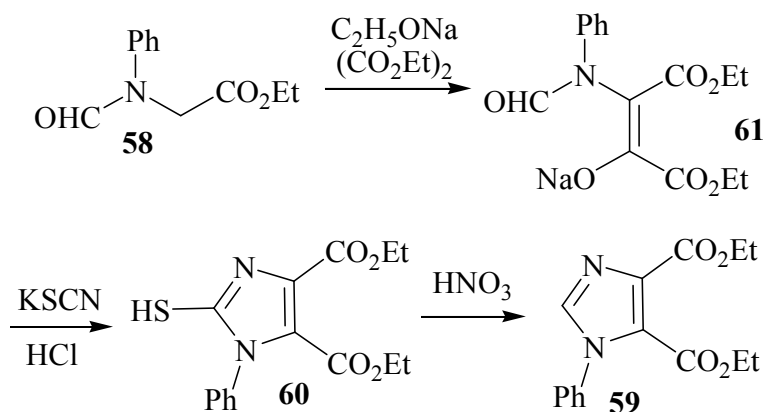
1.1.2.1. Конденсации приводящие к 2-меркаптоимидазолам [30-32]

Одними из первых методов синтеза 1-арилимидазолов, незамещенных по положению 2, являются конденсации, приводящие к 2-меркаптоимидазолам [30-32] с последующей заменой атома серы на водород. Так был осуществлен синтез имидазолов **55** и **59**.

Конденсация N -фенил- N -формилглицина **58** с метилформиатом в присутствии метилата натрия приводит к енолу **57**, который взаимодействует с тиоцианатом калия в кислой среде с образованием 1-фенил-2-меркапто-5-этоксикарбонилимидазола **55**.



По аналогичной схеме был получен и 2-меркаптоимидазол **59**.

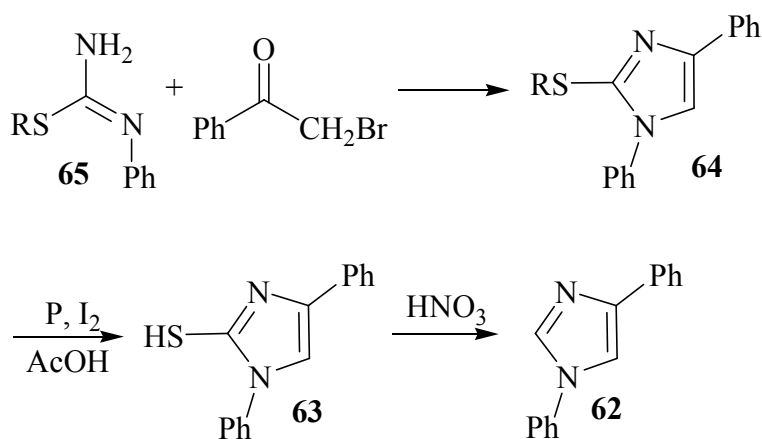


Стоит отметить, что приписываемое авторами [30,31] соединениям **55** и **59** строение 2-меркаптоимидазолов вызывает сомнения, поскольку такие соединения могут существовать в двух таутомерных формах, со значительным преобладанием тионной формы.

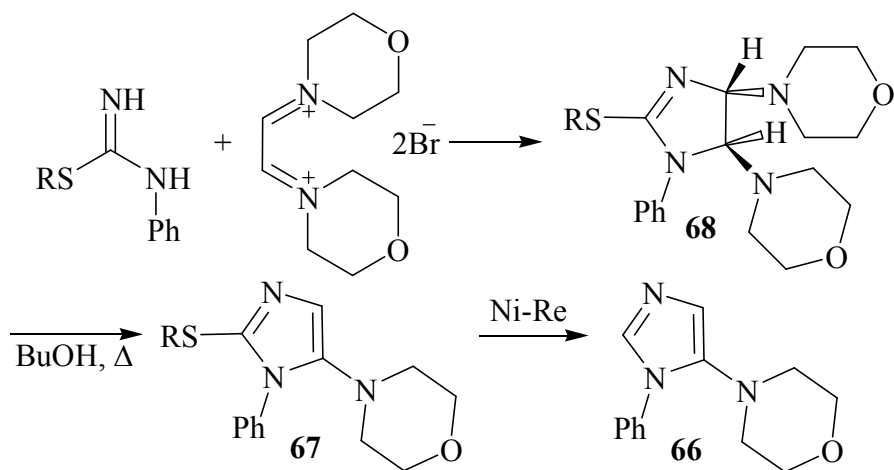
Удаление тиольной группы (десульфуризация) осуществляется действием азотной кислоты. Стоит отметить, что окисление 2-меркаптоимидазолов не происходит даже в горячей азотной кислоте, если отсутствуют окислы азота. В то же время при добавлении каталитических количеств нитрита натрия окисление проходит уже при комнатной температуре и в этих условиях сложноэфирная группа гидролизуется лишь в незначительной степени.

1.1.2.2. Конденсация N-арилизотиомочевин с 1,2-бисэлектрофилами

Конденсация S-алкилтиоизомочевин **65** с фенацилбромидом [33] проходит региоселективно с образованием исключительно 1,4-региоизомера **64**. Этот метод представляется достаточно простым в силу доступности исходных веществ, однако существующие примеры получения таким способом 2-незамещенных 1-арилимидазолов ограничены соединением **62**. Впрочем, применяемые в работе [33] методы дезалкилирования и десульфуризации могут быть несовместимы со многими функциональными группами.



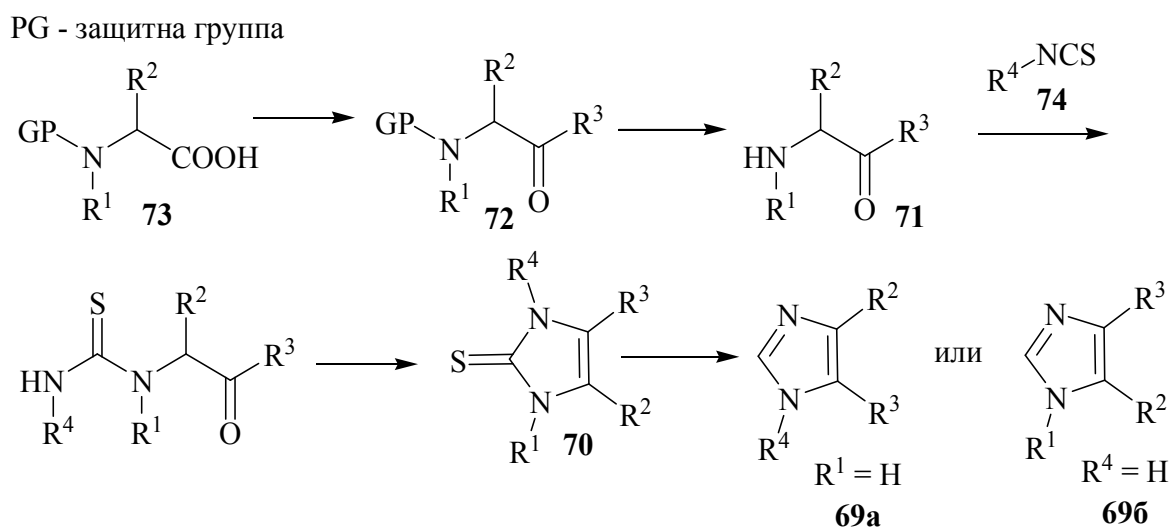
В качестве 1,2-бисэлектрофильного фрагмента могут быть использованы также 1,2-дииминиевые соли [34]. Образование 2-имидазолинов **68** происходит очень легко и с прекрасными выходами, дальнейшее их кипячение в бутаноле сопровождается элиминированием морфолина и приводит к имидазолам **67** с выходом близким к количественному. Десульфуризация производных **67** приводит к 2-незамещенным имидазолам **66**. Авторы [34] варьировали заместители R при атоме серы, но, к сожалению, не распространили реакцию на получение имидазолов с различными арильными заместителями в 1 положении имидазольного кольца.



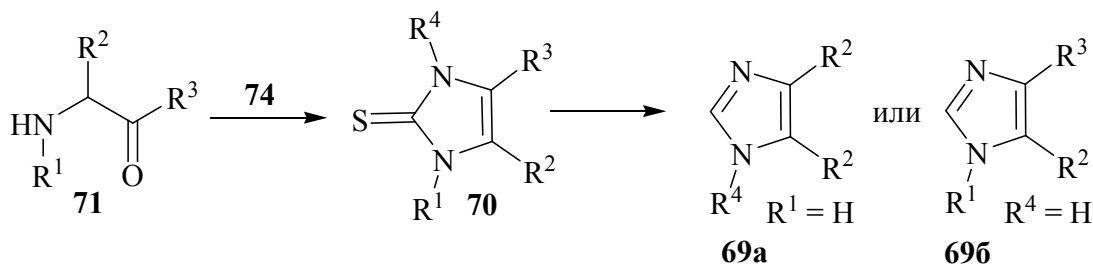
1.1.2.3. Конденсация изотиоцианатов с α -аминокарбонильными соединениями [35,36]

Данный метод синтеза подобен описанному выше (1.1.2.1. на стр. 29) и заключается во взаимодействии 1,3-аминокарбонильного соединения с NCS-фрагментом.

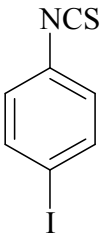
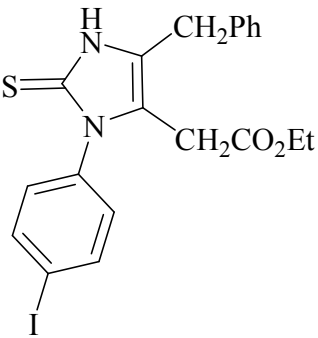
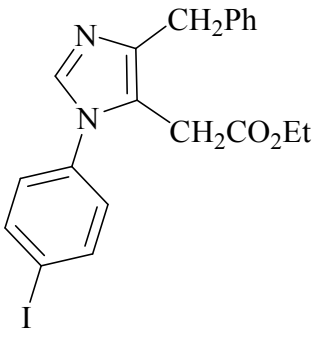
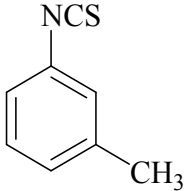
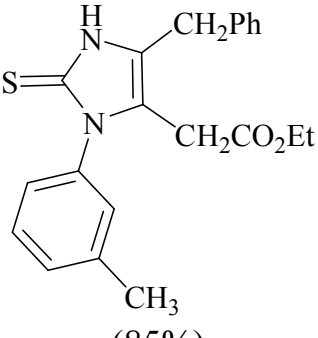
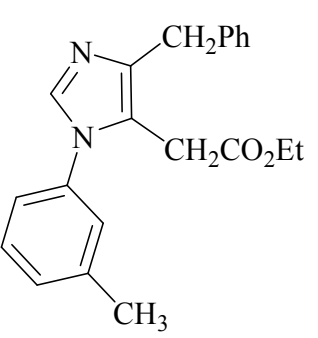
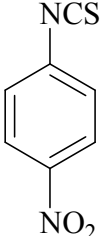
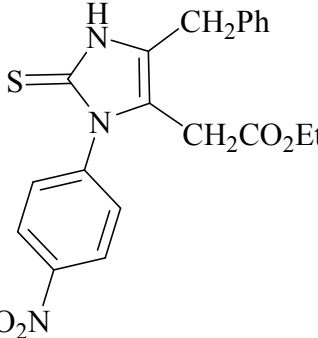
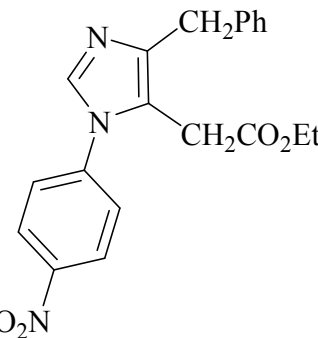
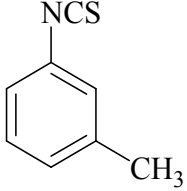
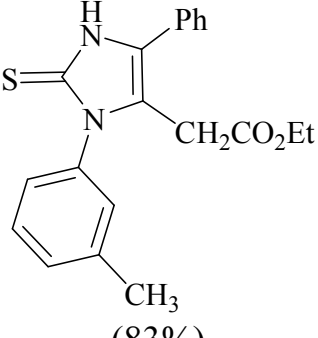
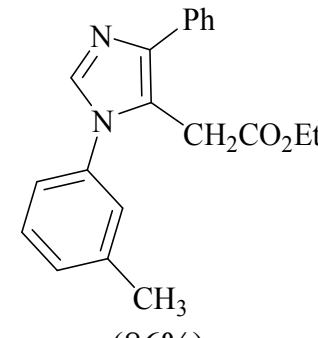
Доступные α -аминокислоты **73** с помощью ряда известных методов трансформируют в α -аминокарбонильные соединения **72**, которые после удаления защитной группы способны вступать в конденсацию с различными изотиоцианатами **74** с образованием N-замещенных циклических тиомочевин **70** (через образование промежуточных ациклических тиомочевин **71**). Выбор заместителя R^1 и R^4 в α -аминокислоте и изотиоцианате определяет образование того или иного региоизомера. Последующая десульфуризация приводит к соответствующим имидазолам **69a** или **69b**.



Превращение циклических тиомочевин **70** в соответствующие имидазолы **69** можно осуществить как в восстановительных, так и в окислительных условиях; например, используя такие известные системы, как Ni-Re/EtOH и $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$. Выбор конкретных условий определяется природой заместителей (их устойчивостью к действию десульфурствующих агентов).



Синтез имидазолов **69** [35]

Амино- кислота 73	Изо- тиоцианат 74	Циклическая тиомочевина 70 (Выход)	Имидазол 69 (Выход)
фенилаланин		 (80%)	 (82%)
фенилаланин		 (85%)	 (80%)
лейцин		 (80%)	 (85%)
2- фенилглицин		 (83%)	 (86%)

Следует отметить, что в этом методе, а также и в других, требующих замены атома серы на водород, часто именно эта стадия на практике вызывает наибольшие затруднения.

1.2. Методы N-арилирования имидазолов

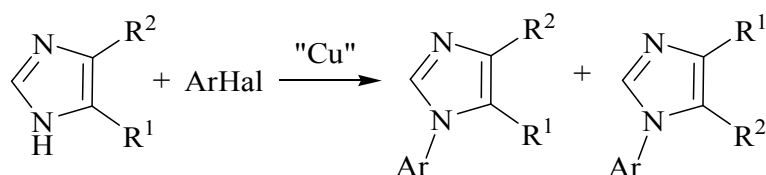
Эта группа методов широко исследуется в последние годы. Это, очевидно, связано с активным развитием катализа в органическом синтезе и появлением новых эффективных каталитических систем, а также с возросшим интересом к N-арилимидазолам, проявляющим широкий спектр биологической активности и имеющим богатый фармакологический потенциал [37].

Вопрос о реализации конкретного механизма реакции (классическое нуклеофильное замещение, анион-радикальное нуклеофильное замещение, кросс-сочетание) во многих случаях требует дополнительного экспериментального подтверждения и обычно исследователи вообще не уделяют внимания этому вопросу. Поэтому методы будут классифицированы формально по реагенту, используемому в качестве донора арильного фрагмента.

Основные усилия исследователей направлены на разработку синтетических процедур, позволяющих проводить реакции в возможно более мягких условиях, с соблюдением принципов так называемой «зеленой химии» (отсутствие растворителя или водный растворитель, регенерация катализатора) и возможностью масштабирования процесса. Примеры использования данных методов ограничены арилированием либо самого имидазола, либо его простейших монозамещенных. Поэтому по сравнению с методами, основанными на различных конденсациях, круг получаемых соединений сильно ограничен.

1.2.1. Арилирование имидазолов арилгалогенидами [32,38-115]

Классическое арилирование аминов по Ульману включает использование в качестве катализатора металлической меди (часто в стехиометрических количествах), высоких температур и полярных растворителей типа нитробензола, ДМФА или N-метилпирролидона. Кроме самой меди применяются также ее оксиды Cu_2O и CuO , или их смеси [39,40,46,49,51,62,72,80,82,84,93].



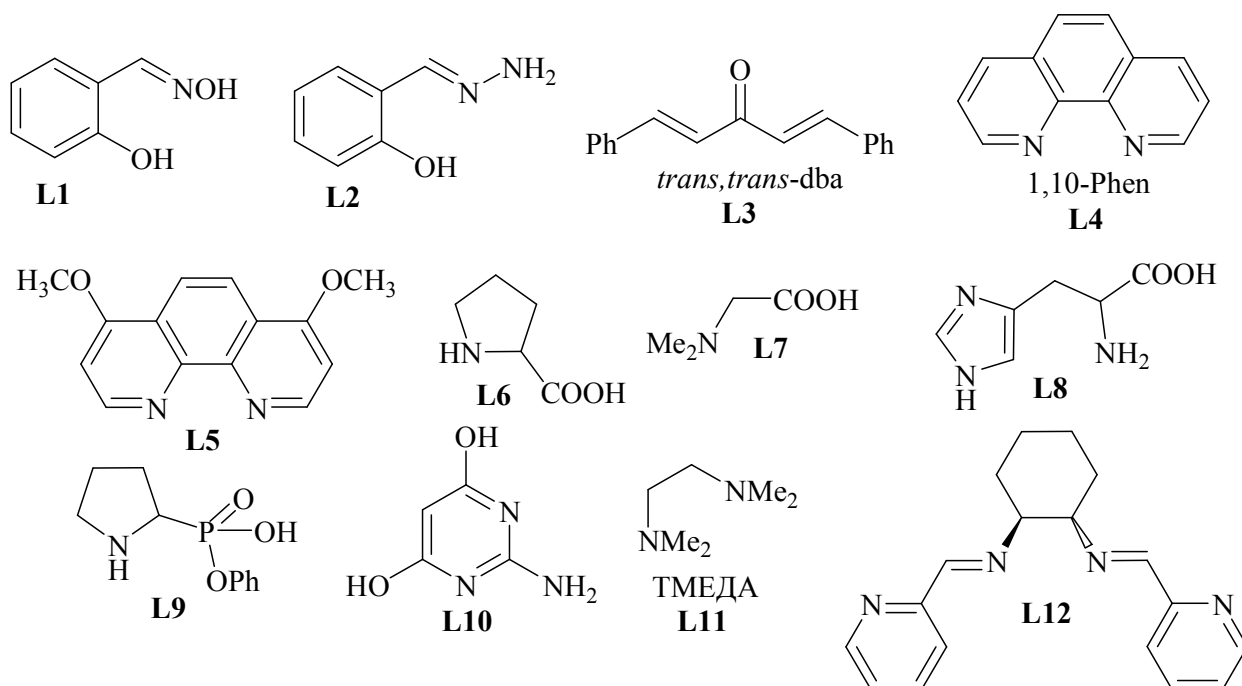
Типичные примеры классического арилирования ульмановского типа приведены, в частности, в работах, выполненных в последнее десятилетие [40,56,82,84,93]. В одном случае в качестве медного катализатора использовались специальным образом полученные наноразмерные частицы меди, покрытые Cu_2O . Реакции проводились в ДМСО при 150°C в присутствии карбоната цезия. В другом случае катализатором служил нанокристаллический CuO . В качестве растворителя использовался ДМФА, реакции проводили при температуре 120°C в присутствии поташа как основания. Эти каталитические системы дали качественно одинаковые результаты. Арил(гетарил)хлориды и арилфториды, содержащие электроноакцепторные группы вступали в реакцию с прекрасными выходами. В то же время хлорбензол и 4-метоксихлорбензол вообще не реагировали.

Использование в качестве основания КОН в ДМСО [82], впрочем, позволило арилировать имидазол арильодидами, содержащими как донорные, так и акцепторные заместители, с хорошими выходами. В целом, такой подход применим в основном к получению достаточно простых 1-арилимидазолов; к его плюсам можно отнести возможность регенерации катализатора.

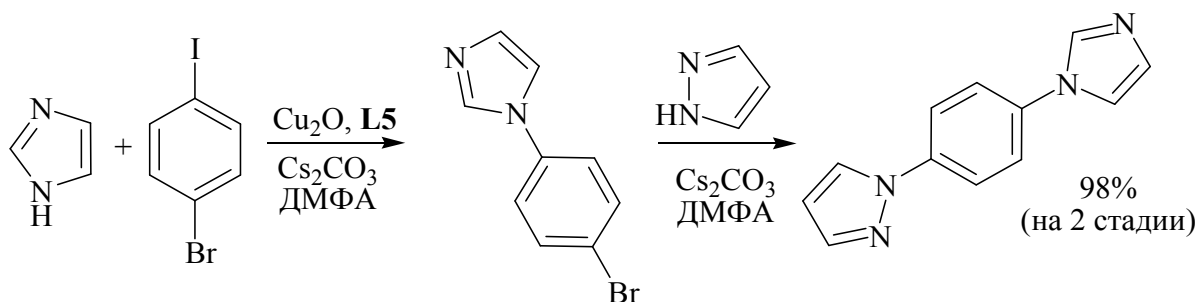
Несколько увеличить круг вступающих в реакцию арилгалогенидов позволяет использование в качестве катализатора нульвалентной меди,

адсорбированной специальным образом на целлюлозе [46]. С ее помощью можно ввести в реакцию 2- и 4-йоданизолы.

Гораздо более эффективным оказывается использование оксидов меди совместно с лигандирующими добавками [39,43,49,51]. Так, каталитическая система состоящая из Cu_2O и лиганда **L1** или **L2** позволяет значительно снизить температуру реакции (до температуры кипения ацетонитрила и даже ниже) и арилировать имидазол бромбензолом, йодбензолом и даже 4-йоданизолом с выходами близкими к количественным.



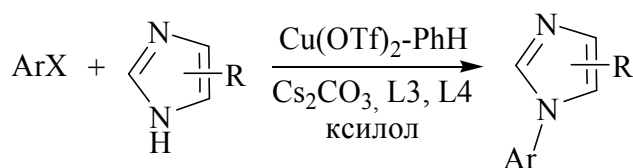
Особо стоит отметить интересные свойства лиганда **L5**. Используя Cu_2O в его присутствии удалось подобрать условия для получения самых разнообразных 1-арил(гетарил)имидазолов [49,51]. А используя разницу в подвижности атомов брома и йода в арилгалогенидах можно провести селективную замену йода в присутствии брома.



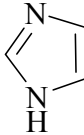
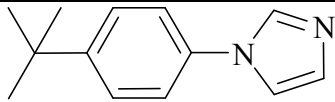
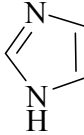
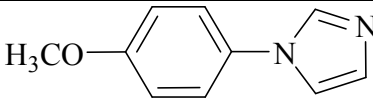
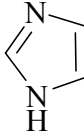
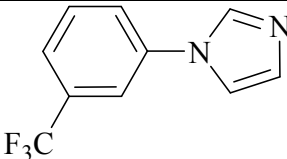
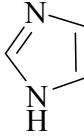
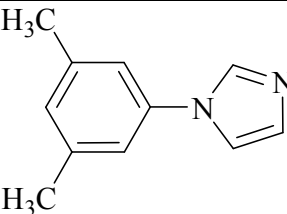
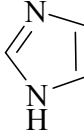
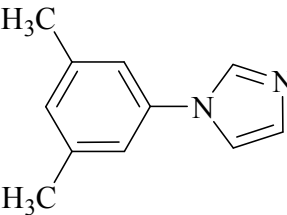
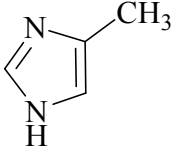
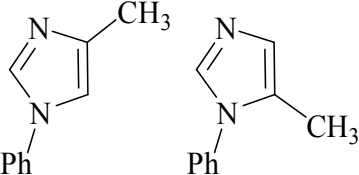
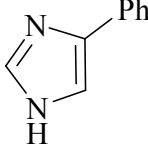
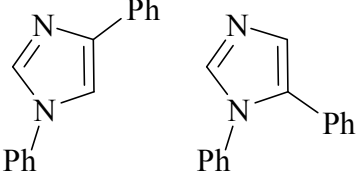
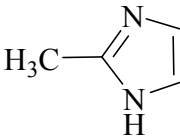
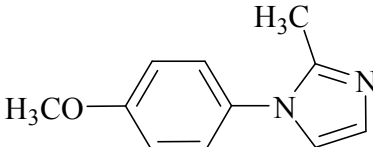
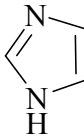
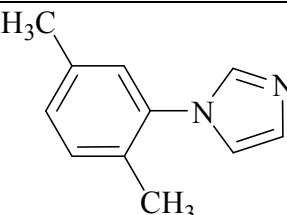
В реакцию с успехом были введены также арилгалогениды, содержащие гидроксид- и аминогруппы. Критическое значение для свойств этой каталитической системы имеет добавка полиэтиленгликоля. Предполагается, что он играет роль межфазного переносчика при использовании нерастворимого в органических растворителях Cs_2CO_3 . Выходы в целом высокие, многие реакции проходят количественно. На сегодняшний день это одна из наиболее эффективных каталитических систем для арилирования имидазола ароматическими галогенидами.

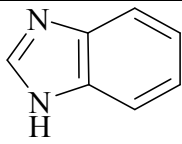
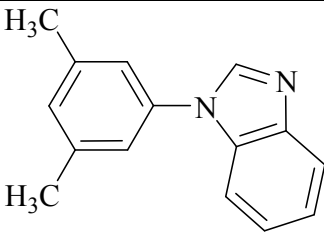
Соединения меди благодаря их низкой токсичности и значительно большей доступности по сравнению с соединениями многих других переходных металлов привлекают огромное внимание исследователей в качестве катализаторов арилирования. Особенно заметен рост числа работ примерно с середины 1990-х годов.

Так, в 1999 году был впервые введен в практику $(\text{CuOTf})_2$ -бензол с лигандами **L3** и **L4** для арилирования имидазолов и бензимидазолов арилбромидами или арилиодидами [38]. Лиганды образуют с медной солью растворимый комплекс, а образование гомогенного катализатора весьма существенно сказывается на скорости реакции. Арилирование самого имидазола проходит с прекрасными выходами, однако при использовании стерически затрудненных 2-замещенных имидазолов выход заметно снижается. Для имидазолов, содержащих заместитель в положении 4(5) реакция приводит к образованию двух региоизомеров с преобладанием 1,4-дизамещенного (табл. 13). Соотношение региоизомеров зависит от характера заместителя, но при этом суммарный выход продуктов арилирования довольно высок.



Арилирование имидазолов арилгалогенидами в присутствии $(\text{CuOTf})_2$ [38]

ArX	Имидазол	Продукт	Условия ^a	Выход, %
4- ^t BuC ₆ H ₄ I			A	97
4-MeOC ₆ H ₄ I			A	96
3-CF ₃ C ₆ H ₄ I			A	94
3,5-Me ₂ C ₆ H ₃ I			A	96
3,5-Me ₂ C ₆ H ₃ Br			A	80
			B	99
C ₆ H ₅ I			C	94 ⁶
C ₆ H ₅ I			A	93 ^B
4-MeOC ₆ H ₄ I			B	62 ^r
2,5-Me ₂ C ₆ H ₃ Br			B	79 ^d

3,5- Me ₂ C ₆ H ₃ I			B	91
---	---	--	---	----

а) Температура реакции и концентрация арилгалогенида: A = 110°C и 2.5M, B = 125°C и 5.0M, C = 110°C и 5.0M; б) Общий выход для двух региоизомеров (соотношение 1,4-дизамещенный/1,5-дизамещенный = 4.5/1); в) Общий выход для двух региоизомеров (соотношение 1,4-дизамещенный/1,5-дизамещенный = 99/1); г) Конверсия 0.65 за 48 часов; д) Конверсия 0.80 за 48 часов.

Прекрасные результаты показывает CuI в сочетании аминокислотами **L6**, **L7** и **L8** в качестве лигандов [44,48,64,105]. Арилйодиды и арилбромиды, содержащие как электронно-донорные так и электронно-акцепторные заместители, арилируют имидазол и бензимидазол с прекрасными выходами. Используя эту каталитическую систему, а также ионную жидкость в качестве растворителя (тетрафторборат 1-бутил-3-метилимидазолия, [Bmim][BF₄]), авторы [105] получили широкий ряд 1-гетарилимидазолов. Хотя, по их признанию, использование ионной жидкости вместо традиционных растворителей типа ДМСО не дает существенного увеличения выхода. Главным преимуществом в данном случае является возможность регенерации каталитической системы и самой ионной жидкости. Последняя, в силу высокой полярности, вместе с катализатором и лигандом не переходит в менее полярные растворители (диэтиловый эфир, этилацетат) при экстракции реакционной массы. Таким образом, как каталитическая система может быть использована многократно, без снижения активности в течение по крайней мере 4 циклов.

Есть сообщение о применении ионных жидкостей в качестве промоторов для арилирования имидазолов и аминов арилйодидами [87]. Так, используя адипат тетрабутиламмония или ацетат тетрабутилфосфония в дополнение к CuI/**L6**, удастся провести арилирование имидазола при комнатной температуре с практически количественными выходами.

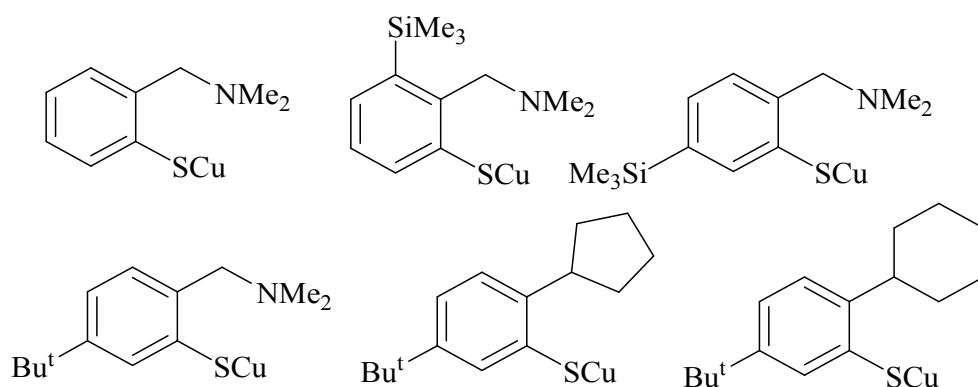
Наиболее часто в качестве оснований используют K₂CO₃ или Cs₂CO₃, которые довольно эффективны в большинстве случаев. Однако, применение в качестве основания растворимого в органических растворителях карбоната

тетраэтиламмония [111] совместно с CuI и 8-гидроксихинолином в качестве лиганда в некоторых случаях показало лучшие результаты при арилировании имидазолов и бензимидазолов. Эта система может быть использована и для арилирования арилхлоридами, хотя в этом случае выходы меньше (40-50%).

Удобным лигандом является монофениловый эфир пирролидин-2-фосфоновой кислоты **L9** [104], который совместно с CuI используется для образования C-N, C-O и C-P связей.

Проведение реакций арилирования возможно и без растворителя, например, применяя систему CuBr/**L10** [47] и фторид тетрабутиламмония в качестве основания. Однако такой вариант не имеет никаких преимуществ по сравнению с методами, использующими растворитель. Более того, условия требуются достаточно жесткие (145-150°C).

Аминоарилтиолаты меди (I), стабильные в индивидуальном виде соединения, могут катализировать арилирование и имидазолов и бензимидазолов. Реакции могут осуществляться также без растворителя, но добавление в реакционную массу небольшого количества N-метилпирролидона приводит к увеличению выхода примерно на 20-30%.



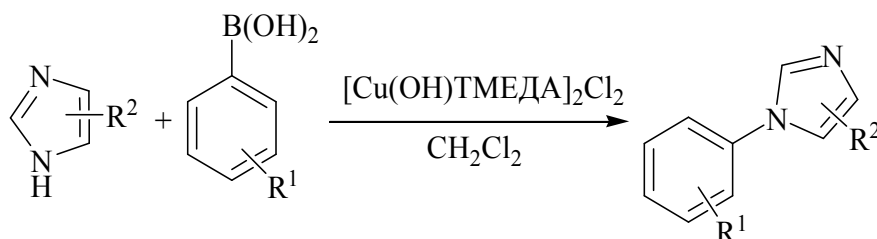
В основе подавляющего большинства каталитических систем лежат соединения меди. Но существует и несколько примеров использования других металлов [116-118] ($\text{Cd}(\text{OAc})_2$, La_2O_3 , $\text{Fe}(\text{acac})_3$). Впрочем, ни одна из альтернатив не имеет особых преимуществ. Тем более, что активность медного катализатора можно значительно увеличить подбором лигандов.

1.2.2. Арилирование имидазолов арилбороновыми кислотами и их производными [59,77,119-132]

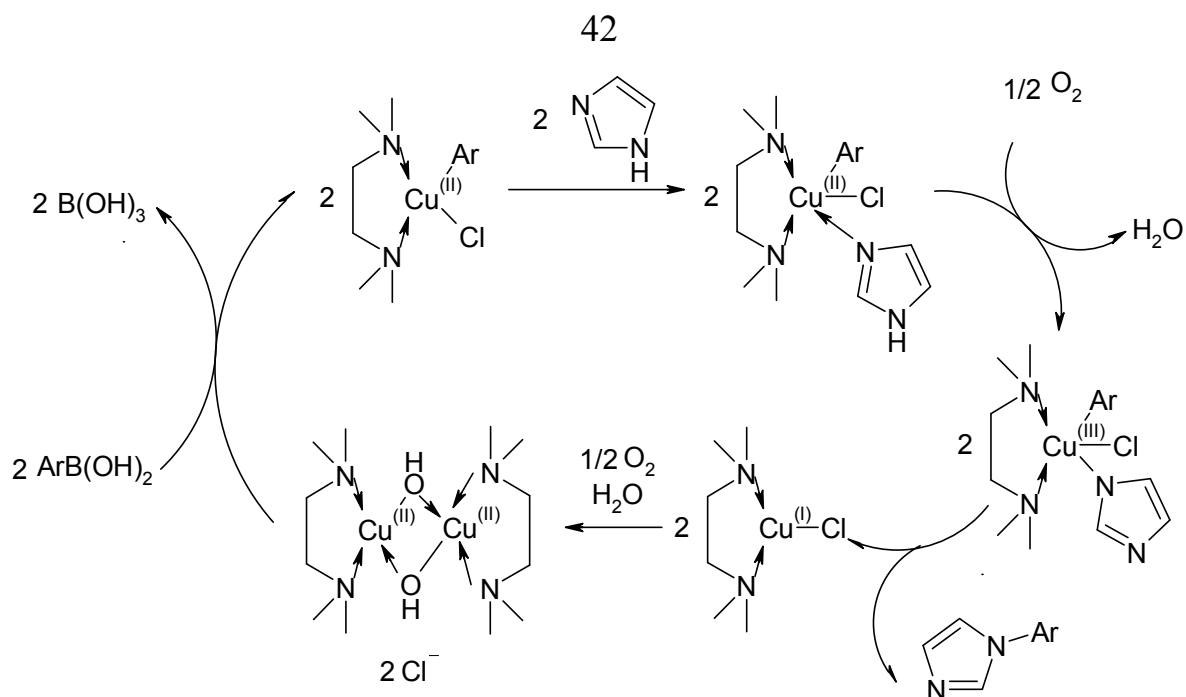
Как и в случае с арилгалогенидами, при арилировании бороновыми кислотами в качестве катализаторов в основном используются соединения меди. Однако реакции проходят в существенно более мягких условиях. Бороновые кислоты значительно превосходят по реакционной способности арилгалогениды и, что особенно важно, электронные эффекты заместителей в них не оказывают заметного влияния на легкость протекания реакции, в чем и состоит существенное отличие от арилирования по Ульману. Значение сохраняют стерические эффекты, как в арилирующем агенте, так и в имидазоле.

К этому стоит добавить, что бороновые кислоты стали довольно популярны в связи с широким развитием Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания; многие бороновые кислоты в настоящее время являются коммерчески доступными реактивами.

В 2000 году был введен в практику каталитически активный комплекс одновалентной меди с **L11** (стр. 36), $[\text{Cu}(\text{OH})\text{TМЕДА}]_2\text{Cl}_2$ [119]. Он позволил осуществить арилирование имидазола бороновыми кислотами при комнатной температуре с хорошими выходами без использования каких-либо дополнительных добавок и оснований.



Авторами [119] было показано, что для протекания реакции необходим кислород. В атмосфере азота реакция не идет вовсе, но и использование атмосферы чистого кислорода приводит к некоторому падению выхода по сравнению с проведением реакции в воздушной атмосфере. Роль кислорода проиллюстрирована предполагаемым механизмом, приведенным ниже.



Годом позже, та же группа осуществила подобные превращения, заменив хлористый метилен водой [121]. Однако подбор условий реакции (pH, добавление катализаторов межфазного переноса) не позволил получить выходы (табл. 14), сравнимые с арилированием в хлористом метиле. Очевидно, основной причиной падения выхода является ряд побочных превращений бороновых кислот.

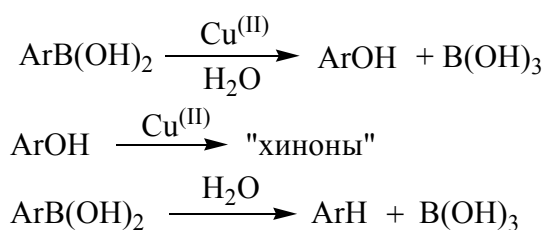
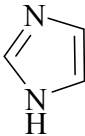
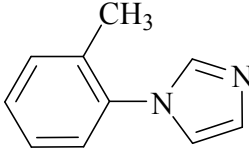
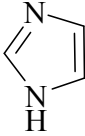
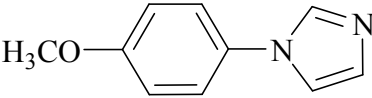
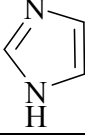
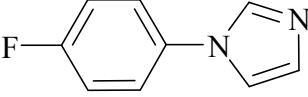
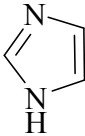
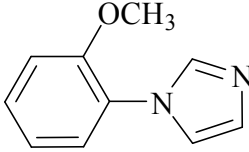
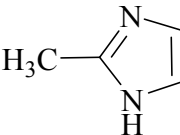
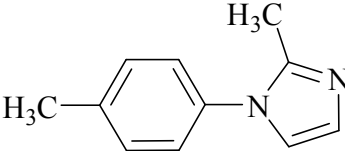
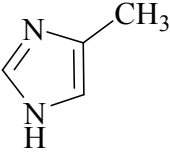
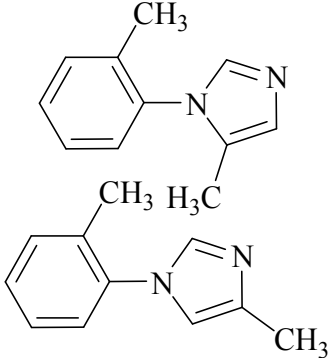
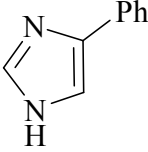
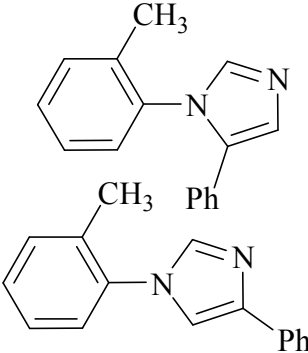


Таблица 14

Арилирование имидазола бороновыми кислотами в присутствии
 $[\text{Cu(OH)TMEHA}]_2\text{Cl}_2$ [119,121]

Бороновая к-та ArB(OH)_2	Имидазол	Продукт	Выход, %	
			B CH_2Cl_2	B H_2O
4- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{B(OH)}_2$			71	63

2- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{B(OH)}_2$			74	55
4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{B(OH)}_2$			63	51
4- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{B(OH)}_2$			58 (2 ^a)	26
2- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{B(OH)}_2$			5 (52 ^b)	-
4- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{B(OH)}_2$			64	-
2- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{B(OH)}_2$			68 (37 ^a) 1,4/1,5 = 2.5/1 (3.8/1) ^a	35 (10 ^a) 1,4/1,5 = 2.5/1 (3.8/1) ^a
2- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{B(OH)}_2$			94 (77 ^a) 1,4/1,5 = 3.7/1 (8.7/1) ^a	21 (8 ^a) 1,4/1,5 = 4.6/1 (4.6/1) ^a

Стандартные условия: Смесь 1 ммоль имидазола, 2 ммоль бороновой кислоты, 0.1 ммоль $[\text{Cu(OH)TМЕДА}]_2\text{Cl}_2$ в 4мл CH_2Cl_2 или 10мл воды перемешивают при комнатной температуре в течение ночи.

а) 1 ммоль бороновой кислоты; б) 3 ммоль бороновой кислоты.

В дальнейшем для данной реакции было проведено исследование роли лиганда в медном комплексе. В качестве бидентантных лигандов был испытан ряд азотистых соединений, способных образовывать хелатные комплексы с

медью. Оценка каталитических свойств комплексов с разными лигандами производилась по выходу реакции арилирования имидазола фенолбороновой кислотой в стандартных условиях. Как видно из таблицы 15, оптимальным выбором является ТМЕДА. Стоит отметить, что использование не способных к хелатированию иона меди из-за удаленности атомов азота соединений, таких как 2,2'-бипиридилметан и 2,2'-бипиридилкетон вообще не приводит к образованию продукта сочетания.

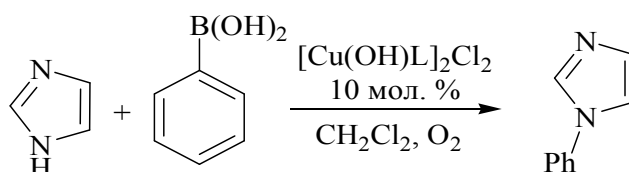
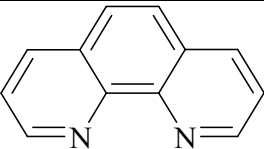
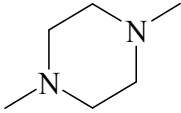
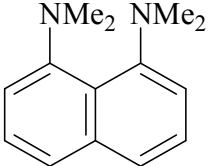
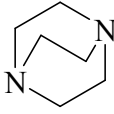
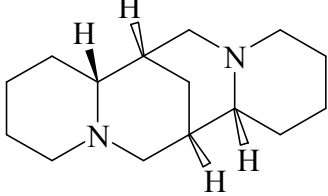
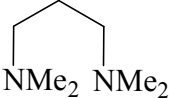
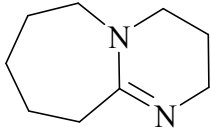


Таблица 15

Влияние бидентантного лиганда на каталитическую активность комплекса
 $[\text{Cu(OH)L}]_2\text{Cl}_2$ [120]

Лиганд, L	Выход, %	Лиганд, L	Выход, %
	52		63
	48		60
	42		45
	19		60
	59		54

	40		60
	61		46
	71		50
	52		32

При арилировании 4(5)-монозамещенных имидазолов образуются преимущественно 1,4-региоизомеры. Степень региоселективности, однако, не слишком высока и определяется главным образом природой заместителей и природой лиганда в $[\text{Cu}(\text{OH})\text{L}]_2\text{Cl}_2$.

В работе [124] показано, что простые медные соли без добавок лигандов и оснований в среде метанола также могут служить прекрасными катализаторами сочетания бороновых кислот с имидазолами. Таким образом был получен ряд 1-арилимидазолов с почти количественными выходами. Важным фактором является соотношение бороновой кислоты и имидазола. Оптимальным является использование 20%-го избытка бороновой кислоты. Интересен тот факт, что CuCl , CuBr и CuI обладают одинаковой каталитической активностью, т.е. природа противоиона не имеет значения. При переходе к солям двухвалентной меди наблюдается некоторое уменьшение скоростей реакций, но на выходах это не отражается.

Арилирование имидазолов в метаноле может быть проведено и при комнатной температуре, когда в качестве катализатора используется Cu_2O [126]. Основное преимущество такого гетерогенного катализатора перед использованием растворимых солей меди состоит в том, что он легко может

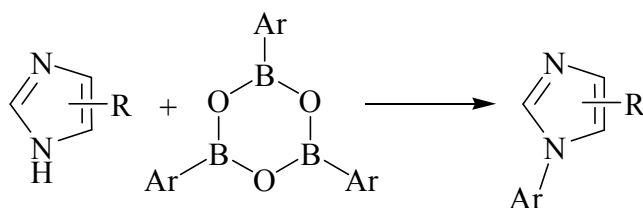
быть отделён, например, путем фильтрования или центрифугирования и затем использован без снижения активности в течение нескольких циклов.

Довольно удобна в практическом отношении каталитическая система, состоящая из $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в ионной жидкости $[\text{Bmim}][\text{BF}_4]$ [130]. Как упоминалось ранее (стр. 39), после проведения реакции, продукт извлекается из реакционной массы экстракцией, при этом ионная жидкость и находящийся в ней катализатор в экстрагент не переходят, что позволяет использовать их многократно. Эта система успешно применяется для N-арилирования бороновыми кислотами не только имидазолов, но и значительно менее реакционноспособных соединений, таких как амиды и сульфамиды.

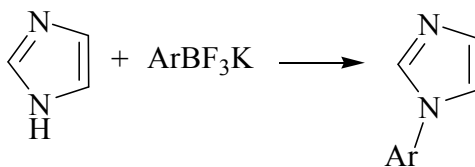
В последние годы приобрели популярность реагенты и катализаторы, иммобилизованные на твердом носителе. Такой подход обеспечивает возможность регенерации и многократного использования катализатора, что особенно важно при проведении реакций с большими нагрузками веществ.

Одним из наиболее популярных носителей является силикагель, очевидно, благодаря его доступности и высокой химической инертности. Привитие на поверхность частиц силикагеля лигандирующих групп позволяет иммобилизовать на нем катионы меди [59,129]. Другим популярным носителем является полианилин [77], который способен эффективно связывать катионы металлов благодаря наличию основных групп. Полученные таким образом гетерогенные катализаторы достаточно эффективны для проведения арилирования не только бороновыми кислотами, но и арилгалогенидами.

Арилбороксины [122,127], представляющие собой, по сути, ангидридную форму бороновых кислот, имеют более высокую реакционную способность в реакциях кросс-сочетания. Арилирование имидазолов осуществляется в тех же условиях, которые ранее описаны для арилбороновых кислот.



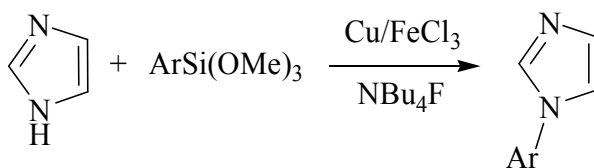
Арилтрифторбораты калия [133], в отличие от бороновых кислот обладают прекрасной растворимостью в воде и, главное, устойчивы в водном растворе, что позволяет проводить арирование имидазолов в условиях так называемой «зеленой химии» с большой эффективностью.



В настоящее время трудно отдать предпочтение какому-либо конкретному методу арирования имидазолов. По-видимому, наиболее привлекательными являются методы, использующие возможно более мягкие условия.

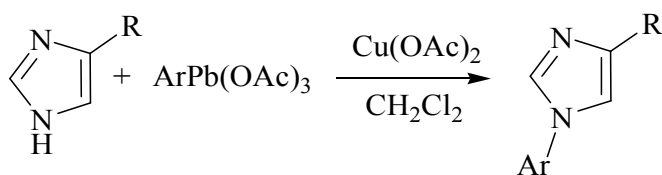
1.2.3. Арирование имидазолов арилтриметоксисиланами

Использование арилтриметоксисиланов [134] позволяет арировать имидазолы и бензимидазолы в довольно мягких условиях. Каталитическая система состоит из металлической меди, FeCl_3 в качестве сокатализатора и фторида тетрабутиламмония как основания. Авторы работы [134] сделали упор на разработку синтетической процедуры без использования растворителя, хотя такой подход представляется нецелесообразным (и даже несколько странным), поскольку почти все реагенты являются твердыми веществами. Авторы указывают на необходимость проведения процесса при контакте с воздухом. Было показано, что в атмосфере аргона реакция не идет, а при использовании чисто кислородной атмосферы выход падает. Это объясняется тем, что реальную каталитическую активность медь проявляет в окисленной форме, хотя, например, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ оказывается менее эффективен даже в эквимольных количествах.



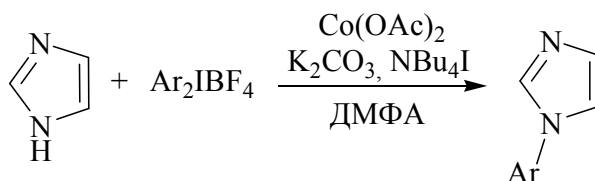
1.2.4. Арилирование имидазолов триацетатами арилсвинца

Триацетататы арилсвинца [135-137] в присутствии каталитических количеств диацетата меди способны гладко арилировать многие NH-гетероциклы. Имидазол арилируется уже при комнатной температуре, а при введении в реакцию 4(5)-монозамещенных имидазолов получают исключительно 1,4-дизамещенные региоизомеры. Поскольку триацетаты арилсвинца достаточно легко доступны, они в некоторых случаях могут стать привлекательными арилирующими агентами.



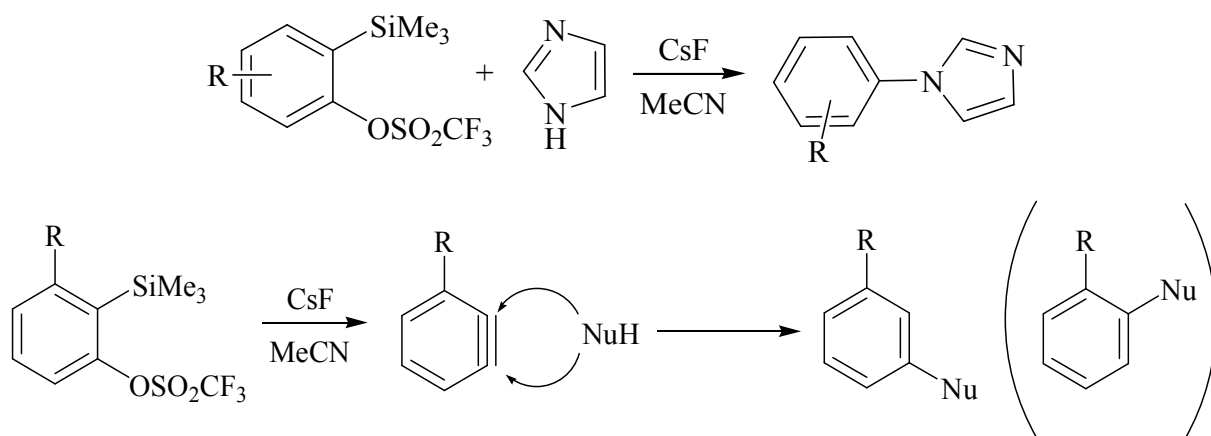
1.2.5. Арилирование имидазолов диарилидодониевыми солями

Взаимодействие имидазолов с диарилидодониевыми солями [138] в присутствии Bu_4NI , каталитических количеств диацетата кобальта и поташа в качестве основания приводит к N-арилимидазолам с достаточно высокими выходами. В данном случае, также как и для бороновых кислот, электронные эффекты заместителей в арилирующем агенте не оказывают существенного влияния на выход продукта.



1.2.6. Арилирование имидазолов 2-(триметилсилил)арилтрифлатами в присутствии фторида цезия

Под действием фторида цезия 2-(триметилсилил)арилтрифлаты [139] гладко превращаются в арины, соединения крайне нестойкие и активные по отношению к практически любым нуклеофилам; они с легкостью присоединяют самые разнообразные NH-гетероциклы, образуя соответствующие N-арилпроизводные.

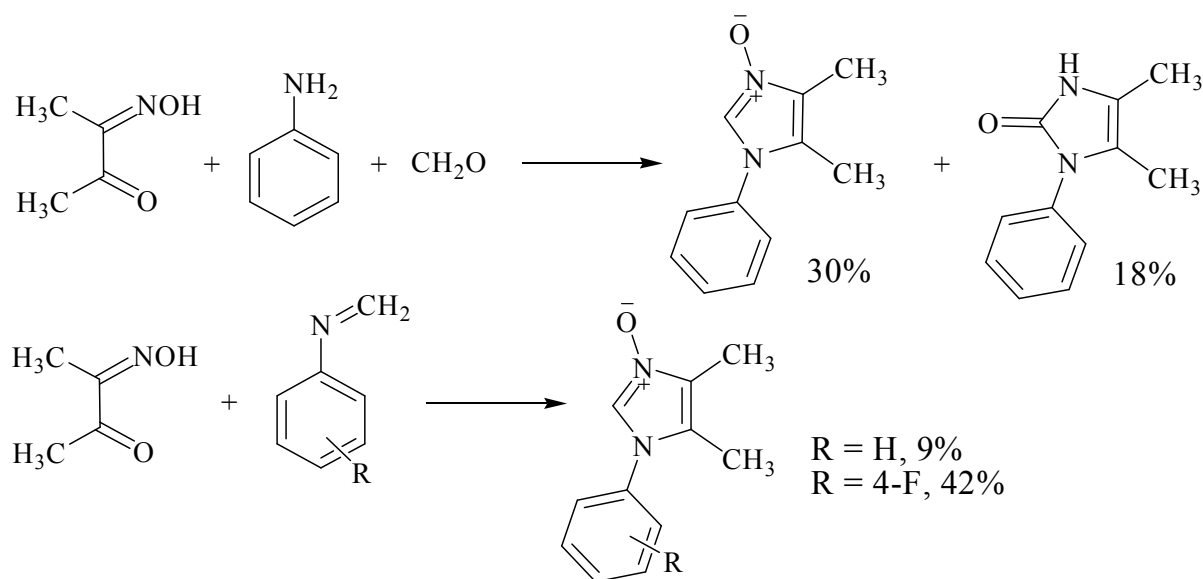


В качестве единственного примера арилирования имидазолов в работе [139] описано получение 1-фенилимидазола с выходом 76%. Впрочем, для получения 1-арилимидазолов данный метод не представляет практического интереса.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследуемая в настоящей работе стратегия синтеза 1-арилимидазолов, незамещенных по положению 2, заключается в получении этих соединений в виде N-оксидов с последующим восстановлением N-оксидной функции. Одним из основных методов синтеза N-оксидов имидазолов является конденсация монооксимов α-дикетонных с аминами и альдегидами. Однако для синтеза N-оксидов 1-арилимидазолов, незамещенных по положению 2, этот способ оказался непригоден. Первые попытки получить эти соединения были предприняты еще в 70-годах XX века и заключались в катализируемой кислотой конденсации монооксимов α-дикетонных либо с ароматическими аминами и формальдегидом, либо с предварительно полученными продуктами взаимодействия ариламинов с формальдегидом – N-арилметиленаминами [140-142]. Оба способа оказались малоэффективны, позволив получить лишь несколько N-оксидов 1-арилимидазолов, в основном с низкими выходами. Аналогичные результаты были получены и нами (схема 1) при проведении конденсации монооксима бутан-2,3-диона с анилином и формальдегидом.

Схема 1



В последние годы появились сообщения об альтернативных методах синтеза этих соединений, заключающихся в конденсации α-аминооксимов с

ортомуравьиным эфиром [143] (схема 2) или в конденсации α -дииминов с альдоксимами [144] (схема 3), однако выходы N-оксидов 1-арилимидазолов и в этих случаях низкие, кроме того, исходные α -диимины и α -аминооксимы зачастую труднодоступны.

Схема 2

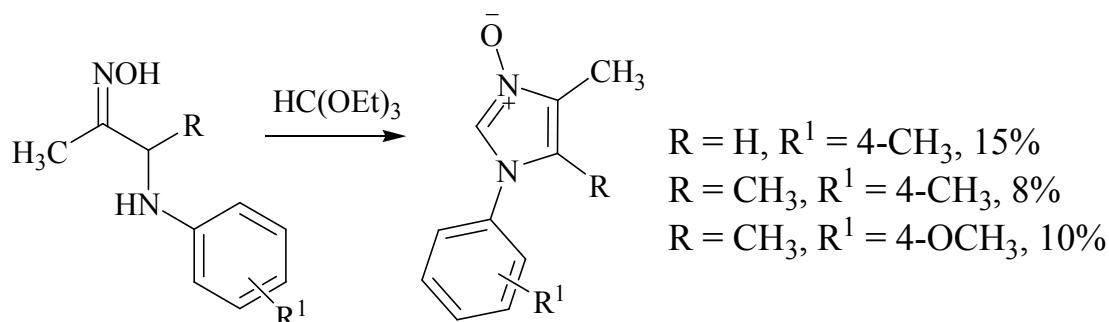
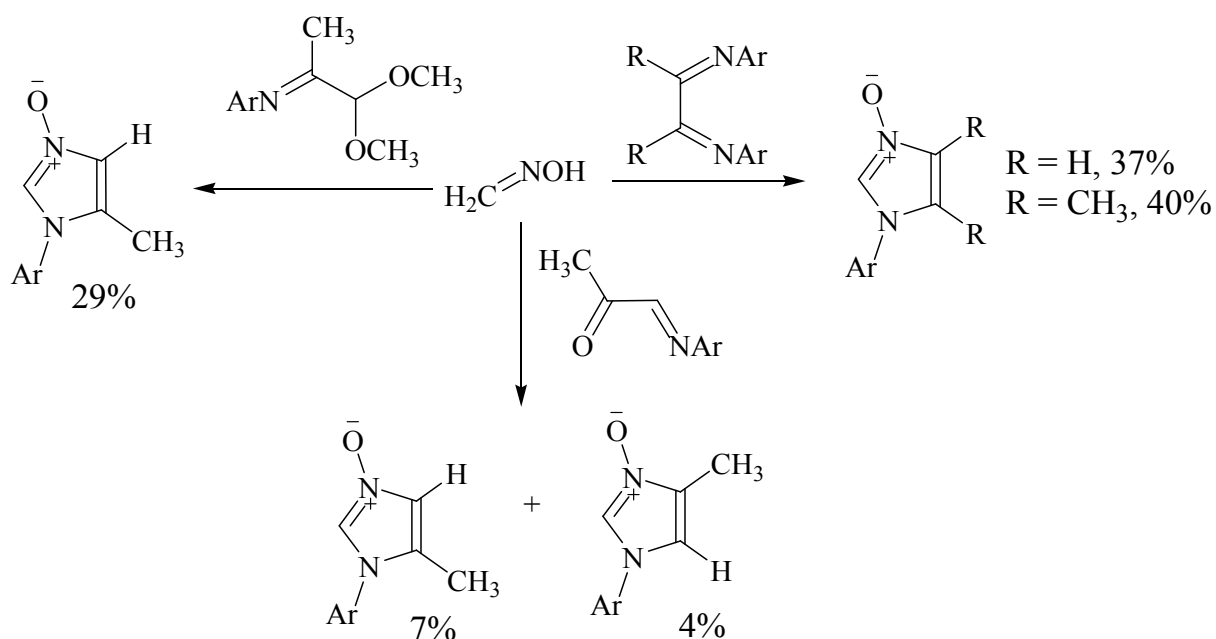


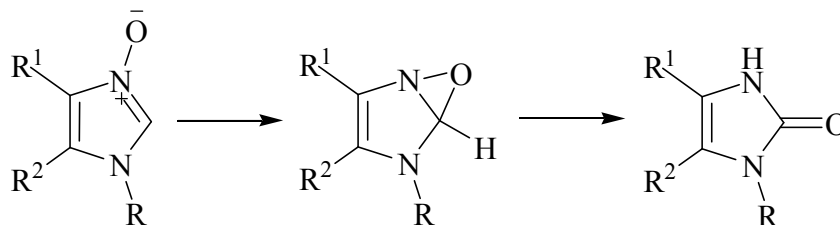
Схема 3



Основной причиной низкого выхода N-оксидов имидазолов, незамещенных по положению 2, является, по-видимому, их лабильность, и, в частности, их склонность к легкой перегруппировке имидазол-2-оны, возможной как в процессе синтеза [142], так и на стадиях выделения и очистки продукта реакции.

Считается, что перегруппировка N-оксидов имидазолов в имидазол-2-оны проходит через образование оксазиридинового цикла [141], как показано на схеме 4.

Схема 4

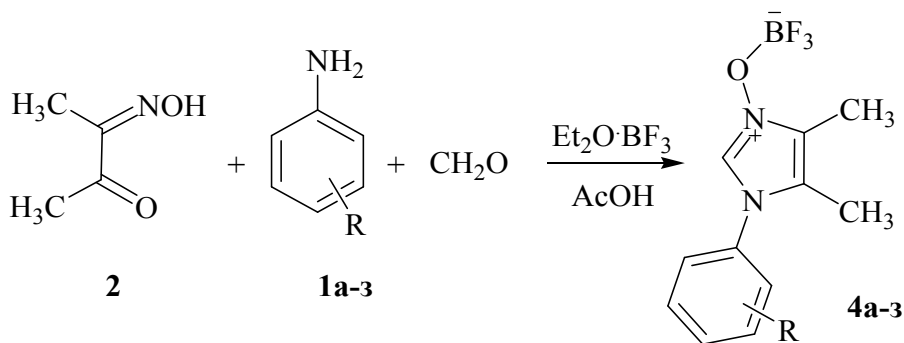


2.1 Получение 1-арил-4,5-диметил-1H-имидазолов

Мы предположили, что блокировать перегруппировку в имидазол-2-оны и тем самым стабилизировать N-оксиды 2-незамещённых 1-арилимидазолов можно получая их в виде N-алкокси- (N-ацилокси-) производных, исходя из α -алкокси- (α -ацилокси)иминокетонных или связывая их в какой-либо комплекс в процессе синтеза.

Действительно, конденсация монооксима бутан-2,3-диона **2** с формальдегидом и ароматическими аминами **1a-з** в присутствии эквимольного количества эфира трифторида бора приводит к комплексам трифторида бора с N-оксидами 1-арил-4,5-диметил-1H-имидазолов **4a-з** с выходами 55-85% (схема 5).

Схема 5



R = H (**a**); 2,4,6-(CH₃)₃ (**б**); 4-OCH₃ (**в**); 2,4,6-(OCH₃)₃ (**г**); 3-F (**д**); 3-Cl (**е**); 4-NO₂ (**ж**); 3-Py (**з**).

В данном случае эфират трифторида бора является не только реагентом, стабилизирующим N-оксиды имидазола, но также играет роль кислотного катализатора, облегчающего протекание реакции и позволяющего проводить её в относительно мягких условиях. Несомненным преимуществом трифторида бора по сравнению со многими сильными кислотами Льюиса является его способность образовывать прочные донорно-акцепторные комплексы и вместе с тем устойчивость к гидролизу в присутствии воды.

В реакцию легко вступают ароматические амины, содержащие как электронно-донорные (п-анизидин **1б**, мезидин **1в**, 2,4,6-триметоксианилин **1г**), так и электронно-акцепторные группы (4-нитроанилин **1ж**, 3-аминопиридин **1з**). Интересно, что конденсацию можно провести при использовании водного раствора формальдегида в несмешивающемся с водой растворителе (хлороформе или дихлорэтано), как было показано на примере 4-нитроанилина **1ж**.

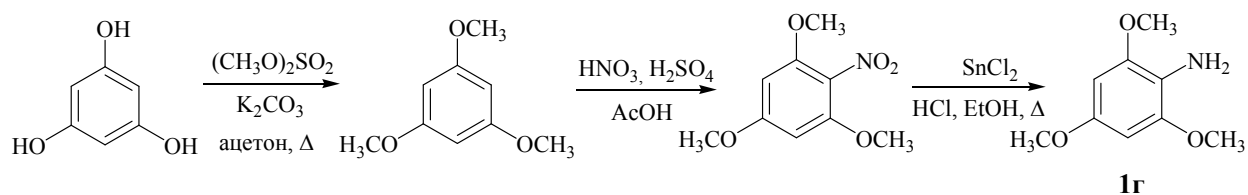
На примере мезидина **1б** и 2,4,6-триметоксианилина **1г** видно, что в конденсацию можно ввести и сильно стерически затруднённые ариламины. Следует отметить, что в литературе не описаны производные имидазола, содержащие в положении 1 стерически затруднённые 2,6-дизамещённые ароматические фрагменты и одновременно заместитель в 5 положении. Это связано с тем, что одним из основных методов синтеза N-арилимидазолов остается N-арилирование имидазольного кольца, реакция, весьма чувствительное даже к незначительным стерическим затруднениям.

Соотнесение выхода продукта конденсации с природой использованного ароматического амина (табл. 2 на стр. 62) позволяет сделать вывод, что основность последнего не оказывает заметного влияния на протекание реакции. Как будет показано в дальнейшем, выход определяется главным образом легкостью выделения конкретного продукта в индивидуальном виде. Однако следует сказать, что такие слабоосновные амины, как 2,4,6-трихлоранилин и 4-аминопиридин, в конденсацию не вступают. Конечно, кроме чисто электронных эффектов в этих двух случаях значение имеют стерические

эффекты двух массивных атомов хлора в орто-положениях 2,4,6-трихлоранилина и тот факт, что 4-аминопиридин является очень сильным основанием и способен попросту связывать трифторид бора (сильную кислоту Льюиса) в прочный комплекс.

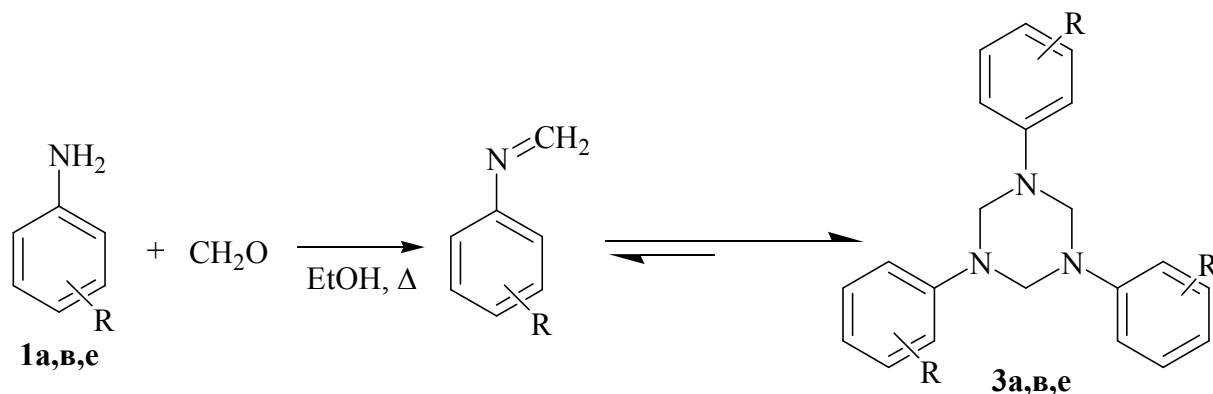
Ариламины **1а-в,д-з** являются коммерчески доступными. 2,4,6-Триметоксианилин **1г** был получен в три стадии по описанным в литературе методикам, исходя из флороглюцина, как показано на схеме 6.

Схема 6



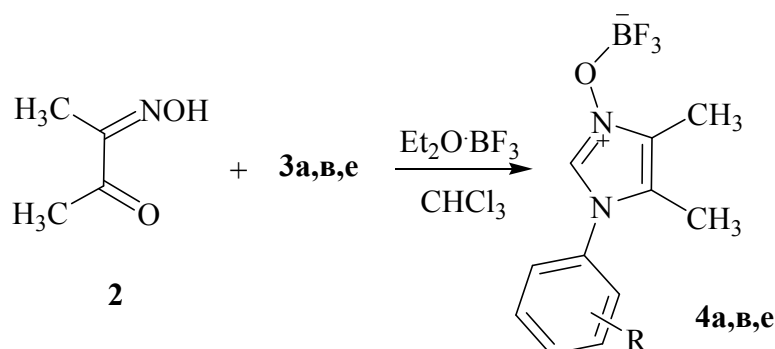
Формальдегид применялся в виде 40%-го водного раствора, однако конденсацию можно проводить и с использованием параформы в качестве источника формальдегида. В этом случае реакция идет заметно медленнее, что связано в первую очередь с нерастворимостью параформа в используемых нами органических растворителях, хотя выход продуктов при этом почти не изменяется.

Как известно [145], первичные ароматические амины при взаимодействии с формальдегидом в определенных условиях легко образуют 1,3,5-триарил-1,3,5-триазинаны **3**, являющиеся тримерами и синтетическими эквивалентами N-арилметиленаминов. Считается, что существующее в растворе равновесие для ароматических аминов практически полностью сдвинуто в сторону циклической формы (исключение составляют ариламины, содержащие в положениях 2 и 6 объемные заместители).



$\text{R} = \text{H}$ (**a**); 4- CH_3O (**b**); 3- Cl (**e**).

Проведение конденсации оксима **2** с соединениями **3** вместо комбинации ариламина **1** и формальдегида позволяет в некоторых случаях получить бортрифторидные комплексы с бóльшими выходами (табл. 2 на стр. 62). Кроме того этот вариант позволяет проводить реакции в более мягких условиях, что способствует образованию меньшего количества примесей, а также исключить из реакционной массы то значительное количество воды, которое вносится с раствором формальдегида. Сами же 1,3,5-триарил-1,3,5-триазинаны **3** получаются из соответствующих арилиаминов с, как правило, высокими выходами и при реакционной способности сравнимой с ариламинами, более устойчивы на воздухе и легче подвергаются очистке.

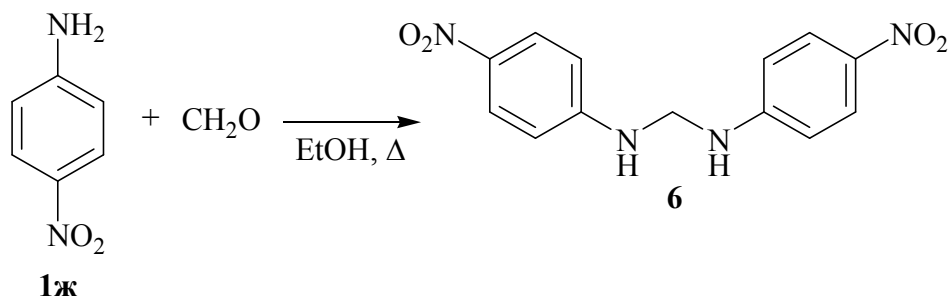


$\text{R} = \text{H}$ (**a**); 4- CH_3O (**b**); 3- Cl (**e**).

Взаимодействие 4-нитроанилина **1ж** с формальдегидом при кипячении в этаноле в нейтральной среде протекает несколько необычно, с образованием $\text{N,N}'$ -бис(4-нитрофенил)метандиамина **6** [145]. Причем образование соединения

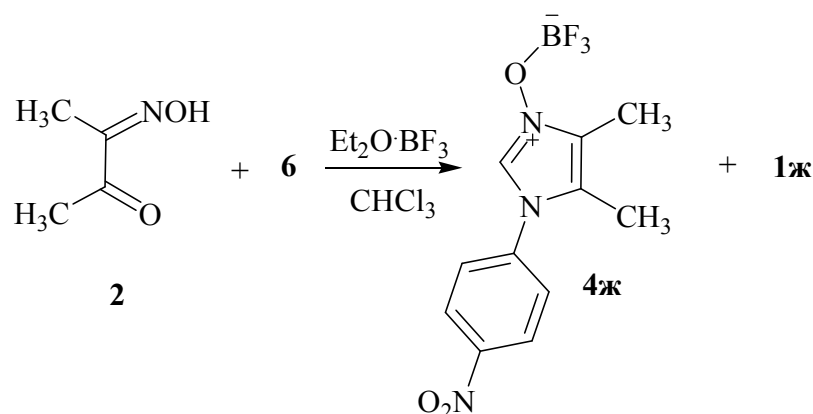
6 происходит как при использовании двукратного избытка ариламина **1ж** по отношению к формальдегиду, так и при взаимодействии эквимольных количеств реагентов.

Схема 9



Интересно, что соединение **6**, подобно 1,3,5-триарил-1,3,5-триазианам **3а,в,е** вступает в конденсацию с оксимом **2** в присутствии эфирата трифторида бора с образованием производного **4ж** и эквимольного количества 4-нитроанилина **1ж**.

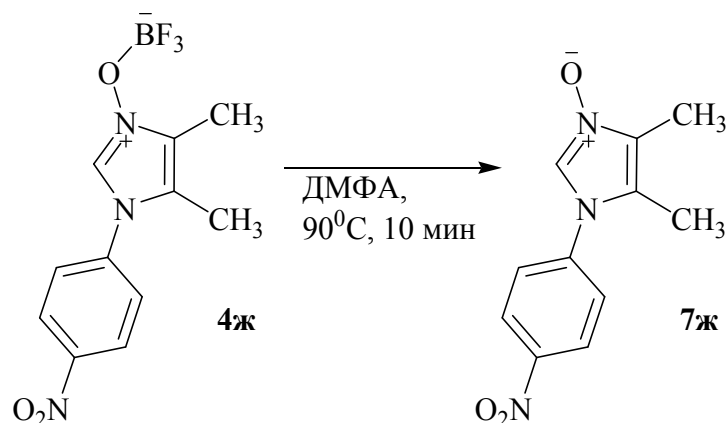
Схема 10



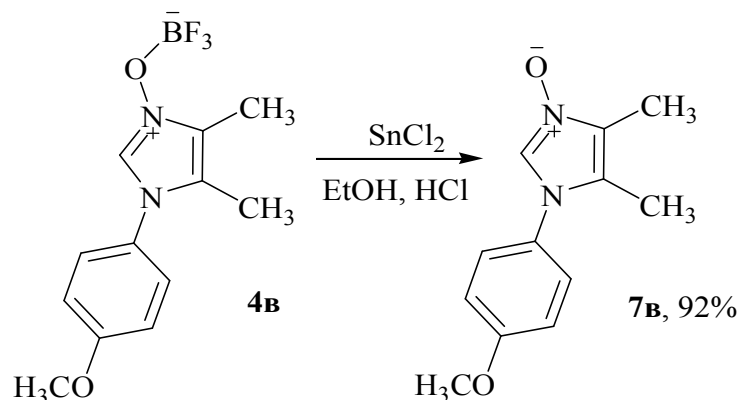
Как упоминалось выше, N-оксиды 2-незамещенных имидазолов при нагревании их в растворе способны претерпевать перегруппировку в имидазол-2-оны [141,146-148]; зачастую это происходит уже в процессе синтеза, а также при кипячении в некоторых растворителях и при перекристаллизации. В противоположность этому, производные **4** кристаллизуются без образования продуктов разложения или перегруппировки и в основном устойчивы к длительному нагреванию во многих органических растворителях. Тем не менее, термическая устойчивость в значительной мере зависит от природы заместителей в ароматической части, хотя и неявным

образом. Так, при нагревании в ДМФА на кипящей водяной бане в течение 0.5 ч производные **4в** и **4е** не претерпевают изменений, но при длительном кипячении происходит их полное разложение. При нагревании же 4-нитрофенилпроизводного **4ж** в ДМФА на кипящей водяной бане в течение 10 мин происходит его количественное превращение в N-оксид 1-(4-нитрофенил)-4,5-диметил-1Н-имидазола **7ж**.

Схема 11

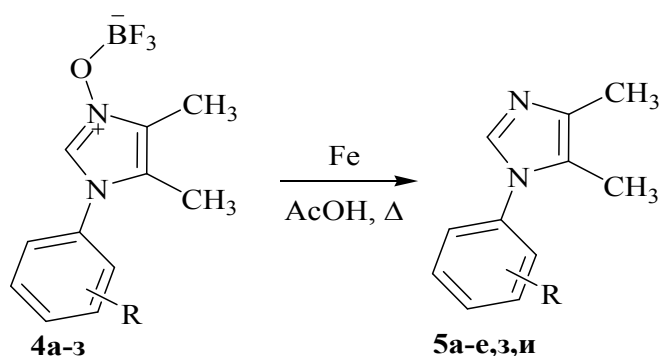


Как известно, N-оксидная группа в ряду 5- и 6-членных азотистых гетероциклов может быть восстановлена действием трифенилфосфина, как правило, в уксусной кислоте. Однако при кипячении бортрифторидного комплекса **4а** с избытком трифенилфосфина как в уксусной, так и в пропионовой кислоте в течение длительного времени в реакционной смеси были обнаружены только исходные вещества. По-видимому, связывание BF_3 с N-оксидным атомом кислорода препятствует координации объёмного трифенилфосфина по этому атому и последующей реакции дезоксигенирования. Не оказывает влияния на результат реакции и добавление в реакционную массу воды (10-20% от объема кислоты), которая, как ожидалось, будет способствовать расщеплению связи кислород–бор. При попытке восстановить производное **4в** хлоридом олова (II) в этаноле в присутствии соляной кислоты, как при комнатной температуре, так и при температуре кипения происходит расщепление связи кислород–бор с образованием N-оксида 1-(4-метоксифенил)-4,5-диметил-1Н-имидазола **7в** с выходом 92%.



Наконец производные 1-арил-4,5-диметил-1H-имидазолов **5а-е,з,и** были получены восстановлением комплексов **4а-з** железом в уксусной кислоте. В случае нитропроизводного **4ж** в этих условиях также происходит восстановление нитрогруппы, в результате чего образуется 1-(4-аминофенил)-4,5-диметил-1H-имидазол **5и**. Восстановление также может быть осуществлено гидрированием или действием формиата аммония в присутствии каталитических количеств палладия на угле. Избранный нами способ восстановления препаративно прост и приводит к получению продуктов с достаточно высокими выходами. Основные примеси в реакционной смеси после проведения реакции восстановления являются неорганическими веществами и могут быть легко удалены промыванием водой.

Схема 13

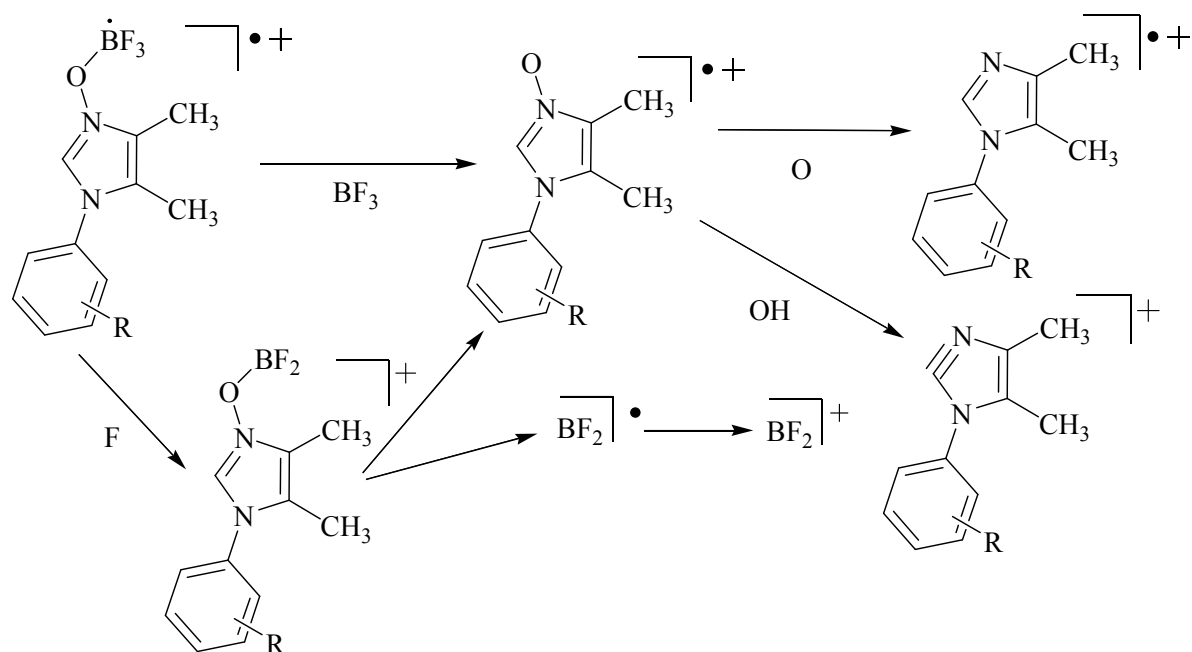


Строение соединений **4** и **5** было подтверждено данными ^1H ЯМР, масс-спектрометрии и элементным анализом.

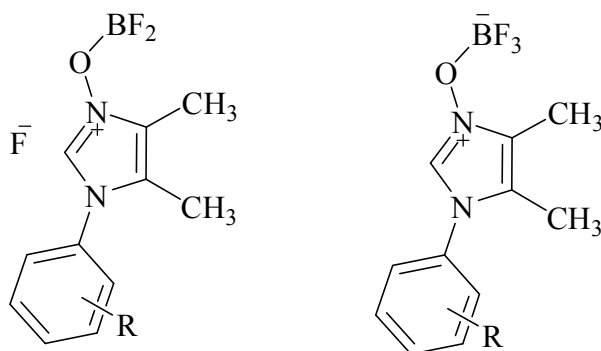
В спектрах ЯМР ^1H (табл. 3 на стр. 63) комплексов трифторида бора с N-оксидами 1-арил-4,5-диметил-1H-имидазолов **4а-з** наблюдается характерный

узкий синглет, соответствующий протону во втором положении имидазольного кольца, в районе 9.16–9.58 м.д (в ДМСО- d_6). По сравнению с соответствующими N-оксидами не содержащими BF_3 группу (сравни соединения **4ж** и **7ж**, **4в** и **7в**) он сдвинут в область слабого поля примерно на 1 м.д. Столь сильный слабопольный сдвиг, по-видимому, связан с одновременным влиянием двух факторов – электроноакцепторным влиянием BF_3 и его конусом экранирования. Сигналы ароматических протонов и протонов метильных групп находятся в обычных для них областях ЯМР 1H спектра, образование комплекса N-оксидного кислорода с трифторидом бора не вызывает их существенного изменения.

В масс-спектрах соединений **4а-з** (табл. 4 на стр. 64) присутствуют сигналы, соответствующие катиону $[M-F]^+$ и сигналы катион-радикала $[M-BF_3]^+$, а также довольно интенсивный сигнал осколка с $m/z = 49$, соответствующий катиону $[BF_2]^+$. В то же время сигнал с $m/z = 68$, который мог бы соответствовать BF_3 , ни в одном из масс-спектров не наблюдается. Предполагаемые начальные стадии фрагментации соединений **4** в масс-спектре под действием электронного удара показаны на схеме 14. По всей видимости, первоначально образующийся молекулярный катион-радикал очень быстро распадается по двум направлениям и поэтому не проявляется в масс-спектре. Первое направление фрагментации состоит в отщеплении нейтральной молекулы трифторида бора и образовании катион-радикала N-оксида, второе – в элиминировании одного из атомов фтора и образованием катиона 1-арил-3-[(дифторборил)окси]-1H-имидазолия. Последний в свою очередь претерпевает гомолитический распад на N-оксид в форме катион-радикала и радикал BF_2 . Далее катион-радикал N-оксида отщепляет атом кислорода или гидроксильную группу в виде радикала.



Первоначально данные масс-спектрометрии ввели нас в заблуждение, и мы ошибочно предположили, что соединения **4a-z** имеют строение фторидов 1-арил-3-[(дифторборил)окси]-1H-имидазолия с ковалентной связью между кислородом и BF_2 -группой, а не BF_3 -комплексов N-оксидов (схема 15). Тем более что в масс-спектре эфира трифторида бора сигнал с $m/z = 68$ присутствует.



Строение бортрифторидного комплекса **4a** было однозначно определено с помощью рентгеноструктурного анализа. Соединение **4a** кристаллизуется из бензола в виде сольвата состава $\mathbf{4a} \times 1/6 \text{C}_6\text{H}_6$ (рис. 1). Значения длин связей и валентных углов приведены в таблице 1. Длины связей кислород–бор (1.5014 Å) и бор–фтор (ср. знач. 1.3826 Å) заметно превышают таковые в алкоксиборанах (1.36 ± 0.01 Å) и трифториде бора (1.31 Å) соответственно.

Также стоит обратить внимание на тот факт, что все три связи бор–фтор несколько различаются по длине.

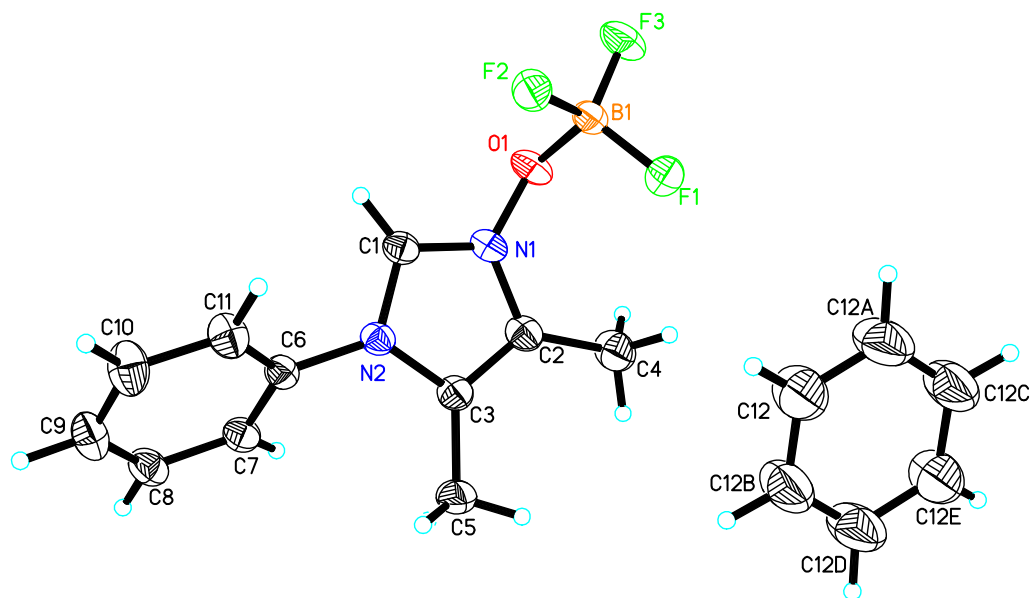


Рисунок 1. Структура соединения **4a** по данным РСА.

Таблица 1

Длины связей (Å) и валентные углы (град.) соединения **4a**

O(1)-N(1)	1.3692(11)	N(1)-O(1)-B(1)	113.26(8)
O(1)-B(1)	1.5014(15)	C(1)-N(1)-O(1)	123.47(9)
N(1)-C(1)	1.3191(14)	C(1)-N(1)-C(2)	111.24(9)
N(1)-C(2)	1.3794(15)	O(1)-N(1)-C(2)	124.92(9)
N(2)-C(1)	1.3399(14)	C(1)-N(2)-C(3)	109.33(9)
N(2)-C(3)	1.3906(14)	C(1)-N(2)-C(6)	123.70(9)
N(2)-C(6)	1.4379(13)	C(3)-N(2)-C(6)	126.72(9)
C(2)-C(3)	1.3611(15)	N(1)-C(1)-N(2)	106.93(9)
C(2)-C(4)	1.4829(16)	C(3)-C(2)-N(1)	105.73(10)
C(3)-C(5)	1.4899(16)	C(3)-C(2)-C(4)	130.81(11)
C(6)-C(11)	1.3797(16)	N(1)-C(2)-C(4)	123.41(10)
C(6)-C(7)	1.3897(15)	C(2)-C(3)-N(2)	106.77(10)
C(7)-C(8)	1.3883(16)	C(2)-C(3)-C(5)	129.16(11)
C(8)-C(9)	1.3850(19)	N(2)-C(3)-C(5)	124.03(10)
C(9)-C(10)	1.382(2)	C(11)-C(6)-C(7)	121.51(10)
C(10)-C(11)	1.3877(17)	C(11)-C(6)-N(2)	119.59(10)
B(1)-F(3)	1.3749(14)	C(7)-C(6)-N(2)	118.84(10)
B(1)-F(1)	1.3832(15)	C(8)-C(7)-C(6)	118.87(11)
B(1)-F(2)	1.3898(15)	C(9)-C(8)-C(7)	120.12(11)
		C(10)-C(9)-C(8)	120.11(11)
		C(9)-C(10)-C(11)	120.51(12)

		C(6)-C(11)-C(10)	118.82(11)
		F(3)-B(1)-F(1)	112.16(10)
		F(3)-B(1)-F(2)	111.18(10)
		F(1)-B(1)-F(2)	109.16(10)
		F(3)-B(1)-O(1)	104.23(10)
		F(1)-B(1)-O(1)	110.20(9)
		F(2)-B(1)-O(1)	109.83(9)

Таблица 2

Физико-химические характеристики соединений **4** и **5**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл. *, °C	Выход **, % (Метод)
		C	H	N		
4a	C ₁₁ H ₁₂ BF ₃ N ₂ O	<u>51.30</u> 51.60	<u>4.52</u> 4.72	<u>10.79</u> 10.94	80-82	73 (А) 54 (Б)
4б	C ₁₄ H ₁₈ BF ₃ N ₂ O	<u>56.35</u> 56.41	<u>5.97</u> 6.09	<u>9.37</u> 9.40	174-176	44 (А)
4в	C ₁₂ H ₁₄ BF ₃ N ₂ O ₂	<u>50.35</u> 50.39	<u>4.90</u> 4.93	<u>9.73</u> 9.79	165-166	44 (А) 67 (Б)
4г	C ₁₁ H ₁₁ BF ₄ N ₂ O	<u>48.15</u> 48.22	<u>3.98</u> 4.05	<u>10.18</u> 10.22	108-110	45 (А)
4д	C ₁₄ H ₁₈ BF ₃ N ₂ O ₄	<u>48.50</u> 48.58	<u>5.20</u> 5.24	<u>8.01</u> 8.09	156-158	81 (А)
4е	C ₁₁ H ₁₁ BClF ₃ N ₂ O	<u>45.38</u> 45.48	<u>3.79</u> 3.82	<u>9.60</u> 9.64	189-190	55 (А) 85 (Б)
4ж	C ₁₁ H ₁₁ BF ₃ N ₃ O ₃	<u>43.84</u> 43.89	<u>3.60</u> 3.68	<u>13.92</u> 13.96	203-205	58 (А) 61 (Б)
4з***	C ₁₀ H ₁₁ B ₂ F ₆ N ₃ O	<u>36.87</u> 36.98	<u>3.47</u> 3.41	<u>12.86</u> 12.94	165-167	65 (А)
5a	C ₁₁ H ₁₂ N ₂	<u>76.65</u> 76.71	<u>6.95</u> 7.02	<u>16.19</u> 16.26	Масло	80
5б	C ₁₄ H ₁₈ N ₂	<u>78.39</u> 78.46	<u>8.67</u> 8.47	<u>12.91</u> 13.07	110-112	93
5в	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	<u>71.30</u> 71.26	<u>7.16</u> 6.98	<u>13.59</u> 13.85	48-50	71
5г	C ₁₁ H ₁₁ FN ₂	<u>69.40</u> 69.46	<u>5.80</u> 5.83	<u>14.69</u> 14.73	Масло	71
5д	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>64.04</u> 64.11	<u>6.87</u> 6.92	<u>10.61</u> 10.68	138-140	84
5е	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂	<u>63.89</u> 63.93	<u>5.31</u> 5.36	<u>13.49</u> 13.55	Масло	90
5з	C ₁₀ H ₁₁ N ₃	<u>69.28</u> 69.34	<u>6.23</u> 6.40	<u>24.21</u> 24.26	>165 (разл.)	65

5и	$C_{11}H_{13}N_3$	$\frac{70.50}{70.56}$	$\frac{6.89}{7.00}$	$\frac{22.39}{22.44}$	128-130	40
-----------	-------------------	-----------------------	---------------------	-----------------------	---------	----

Метод А – проведение конденсации с использованием ариламинов **1**,
Метод Б – проведение конденсации с использованием триазианов **3**.

* Растворители для перекристаллизации: 2-PrOH (соединения **4а,б,г,д**),
EtOAc (соединения **4в,е**), ацетон (соединения **4з,ж**), гептан (соединения **5б-д**),
толуол–гептан (соединение **6и**).

** Для соединений **6а-е,з,и** приведены выходы реакций восстановления.

*** Соединение **4з** было получено в виде комплекса с двумя эквивалентами BF_3 , о чем свидетельствуют данные элементного анализа. По-видимому, второй эквивалент BF_3 связывается с пиридиновым атомом азота.

Таблица 3

Спектры ЯМР 1H соединений **4** и **5**

Соединение	Химические сдвиги*, δ , м.д. (J , Гц)			
	H-2 (с, 1H)	4,5-CH ₃ (с, 3H) и (с, 3H)	Ароматические протоны	Другие сигналы
4а	9.42	2.25, 2.12	7.70-7.50 (м, 5H)	-
4б	9.29	2.33, 2.28	7.15 (с, 2H)	1.95 (с, 6H, 2',6'-CH ₃), 1.90 (с, 3H, 4'-CH ₃)
4в	9.37	2.24, 2.09	7.51 (д, $J=9.2$, 2H), 7.14 (д, $J=9.2$, 2H)	3.84 (с, 3H, OCH ₃)
4г	9.48	2.25, 2.15	7.70-7.47 (м, 4H)	-
4д	9.13	2.22, 1.90	6.46 (м, 2H)	3.87 (с, 3H, 4'-OCH ₃), 3.79 (с, 6H, 2',6'-OCH ₃)
4е	9.47	2.25, 2.14	7.82 (с, 1H), 7.78-7.55 (м, 3H)	-
4ж	9.58	2.27, 2.18	8.45 (д, $J=9.0$, 2H), 7.93 (д, $J=9.0$, 2H)	-
4з	9.50	2.26, 2.16	8.93-8.85 (м, 2H), 8.31- 8.25 (м, 1H), 7.83-7.77 (м, 1H)	-
7в	8.35	2.04, 2.05	7.38 (д, $J=8.8$, 2H), 7.14 (д, $J=8.8$, 2H)	3.81 (с, 3H, OCH ₃)
7ж	8.65	2.19, 2.08	8.37 (д, $J=8.8$, 2H), 7.78 (д, $J=8.8$, 2H)	-
5а	7.49- 7.40**	2.23, 2.09	7.49-7.40 (м, 4H, H-Im, Ar), 7.26-7.23 (м, 2H)	-
5б	7.23	2.32, 2.23	6.95 (с, 2H)	1.91 (с, 6H, 2',6'-

				CH ₃), 1.83 (с, 3H, 4'-CH ₃)
5в	7.41	2.19, 2.02	7.16 (д, $J = 8.8$, 2H), 6.95 (д, $J = 8.8$, 2H)	3.82 (с, 3H, OCH ₃)
5г	7.51	2.23, 2.12	7.50-7.42 (м, 2H), 7.16- 6.98 (м, 2H)	-
5д	7.23	2.20, 1.85	6.18 (с, 2H)	3.84 (с, 3H, 4'- OCH ₃), 3.71 (с, 6H, 2',6'- OCH ₃)
5е	7.45	2.19, 2.08	7.40-7.12 (м, 4H)	-
5з	***	2.90, 2.73	9.88 (с, 1H), 9.75-9.60 (м, 1H), 9.43-9.30 (м, 1H), 8.95-8.80 (м, 1H)	-
5и	7.39	2.19, 2.01	6.98 (д, $J = 8.8$, 2H), 6.68 (д, $J = 8.8$, 2H)	3.97 (с, 2H, NH ₂)

* Спектры соединений **4а-и** записаны в ДМСО-d₆, соединений **5а-е,и** – в CDCl₃, производного **5з** – в CF₃COOH.

** Наложение на мультиплет сигналов протонов фенильного кольца.

*** Входит в состав мультиплета протонов пиридинового кольца.

Таблица 4

Масс-спектры соединений **4** и **5**

Соединение	M , г/моль	m/z (Iотн, %)				
		[M] ⁺	[M-F] ⁺	[M-BF ₃] ⁺	[M-BF ₃ -O] ⁺	[M-BF ₃ -OH] ⁺
4а	256		237 (20)	188 (100)	172 (27)	171 (49)
4б	298		279 (4)	230 (52)	214 (100)	213 (25)
4в	286		267 (16)	218 (100)	202 (19)	201 (43)
4г	274		255 (30)	206 (100)	190 (25)	189 (65)
4д	346		327 (3)	278 (61)	262 (100)	261 (33)
4е*	290		271 (14)	222 (100)	206 (21)	205 (63)
4ж	301		282 (13)	233 (93)	217 (100)	216 (87)
4з	324		238 (22)	189 (100)	173 (31)	172 (57)
5а	172	172 (43)				
5б	214	214 (100)				
5в	202	202 (100)				
5г	190	190 (100)				
5д	262	262 (100)				
5е*	206	206 (100)				
5з	173	173 (96)				
5и	187	187 (80)				

* Для изотопа ³⁵Cl.

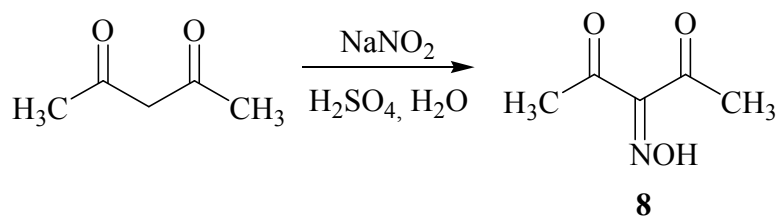
2.2 Получение 1-арил-4- и 1-арил-5-ацил-1Н-имидазолов

Как известно, одним из основных методов синтеза N-арилимидазолов является N-арилирование гетероциклического кольца арилгалогенидами, арилбороновыми кислотами и некоторыми другими реагентами (см. литературный обзор). В настоящее время разработана масса синтетических протоколов, позволяющих проводить N-арилирование с использованием доступных каталитических систем и в весьма мягких условиях. Однако круг получаемых таким образом соединений все равно очень ограничен, что связано с критическим влиянием стерических затруднений как в арилирующем агенте, так и в самом имидазоле. Кроме того при арилировании имидазола, содержащего неодинаковые заместители в положениях 4 и 5, образуется смесь региоизомеров с преобладанием наименее стерически затрудненного.

В то же время разработанный в настоящей работе способ позволяет получать заведомо определенный региоизомер, строение которого определяется природой исходного монооксима α -дикетона.

Так, для получения 1-арил-4-ацетил-5-метилимидазолов **10** мы использовали легко получаемый нитрозированием ацетилацетона симметричный 3-(гидроксиимино)пентан-2,4-дион **8**.

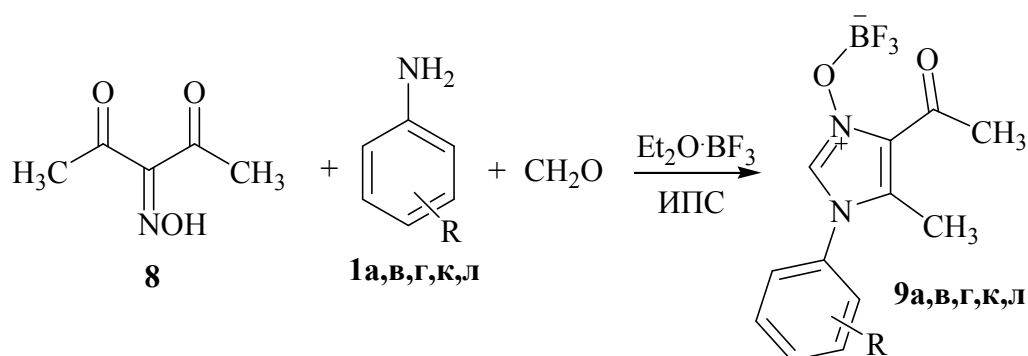
Схема 16



Конденсация оксима **8** с ароматическими аминами и формальдегидом в присутствии эфира трифторида бора приводит к бортрифторидным комплексам N-оксидов 1-арил-4-ацетил-5-метил-1Н-имидазолов **9** с выходами 48-83% (схема 17). Конденсация в данном случае проходит во многом аналогично конденсации с монооксимом бутан-2,3-диона. Как видно из таблицы 5 (стр. 74), определенной связи между природой исходного ариламина

и выходом продукта конденсации не наблюдается. Для получения производных **9** в качестве растворителя был выбран изопропиловый спирт, поскольку в нем конденсация обычно проходит с образованием меньшего количества примесей и, в силу особенностей растворимости, некоторые продукты можно выделить из реакционной массы простым фильтрованием.

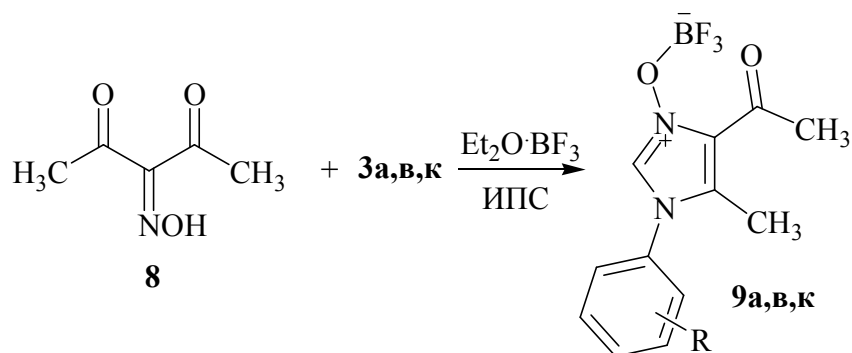
Схема 17



R = H (**a**); 4-CH₃O (**b**); 2,4,6-(CH₃O)₃ (**г**); 4-CH₃ (**к**); 3-NO₂ (**л**).

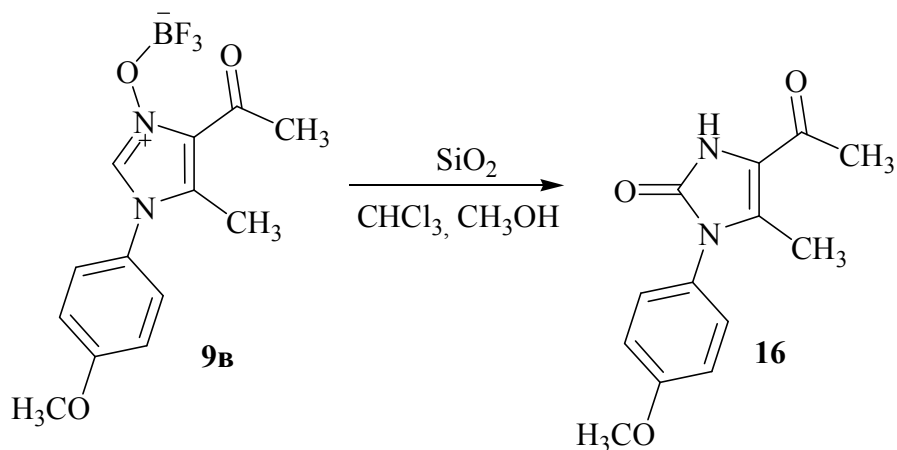
Применение 1,3,5-триарил-1,3,5-триазинов **3** в качестве альтернативы комбинации ариламинов и формальдегида и в этом случае позволяет получить большие выходы продуктов конденсации (табл. 6 на стр. 75).

Схема 18



R = H (**a**); 4-CH₃O (**в**); 4-CH₃ (**к**).

Основное же отличие комплексов **9** от их диметильных аналогов **4** состоит в значительно меньшей их устойчивости. Так, при попытке выделения производного **9в** из реакционной массы методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент: хлороформ-метанол) был получен исключительно 1-(4-метоксифенил)-4-ацетил-5-метил-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-он **16**.



Более того, хроматографирование чистого образца **9b** привело к его количественному превращению в соединение **16**. В то же время выделение всех комплексов **4** с высокими выходами осуществлялось с помощью колоночной хроматографии. Кроме того, перекристаллизация соединений **9** часто сопровождается значительными потерями вещества и образованием смолообразных примесей. Устойчивость же к гидролизу под действием воды и слабощелочных водных растворов сохраняется.

Подобное различие в стабильности могло бы указывать на некие качественные различия в строении комплексов **4** и **9**. Однако данные рентгеноструктурного анализа для 4-метилпроизводного **4a** (рис.1) и 4-ацетилпроизводного **9k** (рис. 2) свидетельствуют о том, что они имеют аналогичное строение. В случае производного **9k** группа BF_3 неупорядочена по трем положениям, поскольку в растворе происходит свободное вращение вокруг одинарной связи O-B , и из-за небольшого размера различие ее ориентаций кристаллическая решетка почти не ощущает.

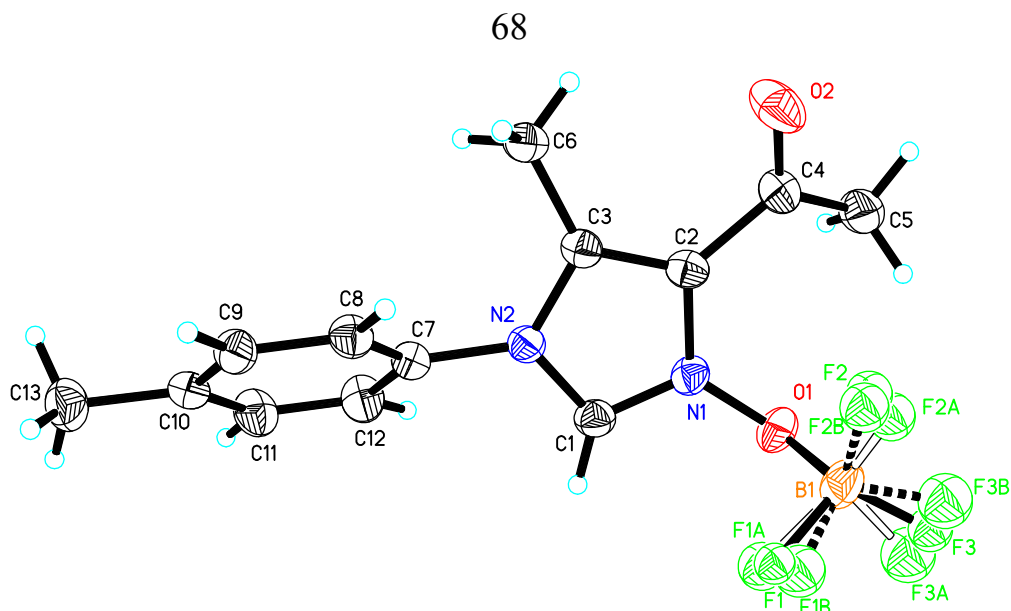


Рисунок 2. Структура соединения **9к** по данным РСА.

Наиболее вероятная причина меньшей устойчивости комплексов **9** состоит в том, что атом бора в них имеет максимальное координационное число четыре, поэтому между ним и атомом кислорода карбонильной группы не может возникать дополнительного донорно-акцепторного взаимодействия. Более того, должно возникать отталкивание между отрицательно заряженной бортрифторидной группой и неподеленными электронными парами атома кислорода карбонильной группы. Это косвенно подтверждается тем, что, как видно из структуры на рис. 2, атом кислорода ацетильной группы развернут в обратную сторону от BF_3 . Кроме того, определенное значение могут иметь и чисто стерические взаимодействия между этими группами.

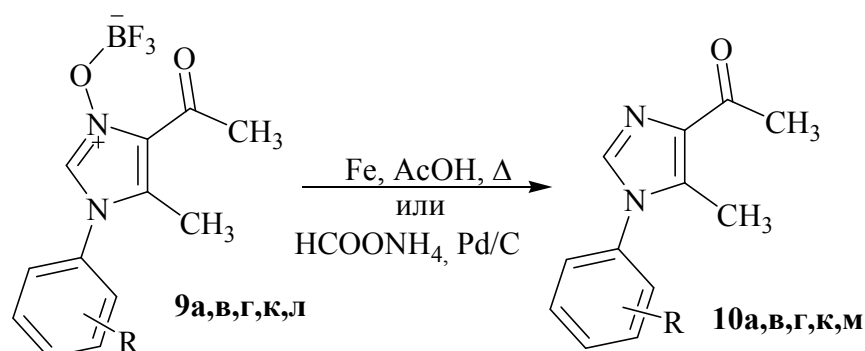
Строение соединений **9** подтверждается данными ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии и элементным анализом. В спектрах ЯМР ^1H соединений **9** сигнал протона во втором положении имидазольного кольца проявляется в виде узкого синглета в области 9.53–9.78 м.д. в DMSO-d_6 и 8.18–8.44 м.д. в CDCl_3 . Таким образом, в DMSO-d_6 сигнал этого протона смещается в область сильного поля на 1.2–1.4 м.д. по сравнению с его положением в CDCl_3 , в то время как положение сигналов остальных протонов изменяется незначительно. Следует отметить также, что при записи спектров в DMSO-d_6 наблюдается удвоение сигналов всех протонов: в дополнение к основному сигналу каждого протона

появляется дополнительный сигнал с близким химическим сдвигом, но значительно меньшей интенсивности (приложения 4 и 5). В спектрах, записанных в CDCl_3 , такой эффект отсутствует. И для ранее описанных комплексов **4**, спектры ЯМР ^1H которых были записаны в DMSO-d_6 , подобного удвоения также не наблюдалось.

Возникновение дополнительных сигналов в ЯМР ^1H спектре соединений **9** в растворе DMSO-d_6 может быть связано с наличием конформаций, отличающихся взаимным расположением ацетильной и бортрифторидной групп.

Восстановление соединений **9** до соответствующих 1-арил-4-ацетил-5-метил-1H-имидазолов **10** было осуществлено действием железа в уксусной кислоте, а также формиатом аммония в присутствии палладиевого катализатора.

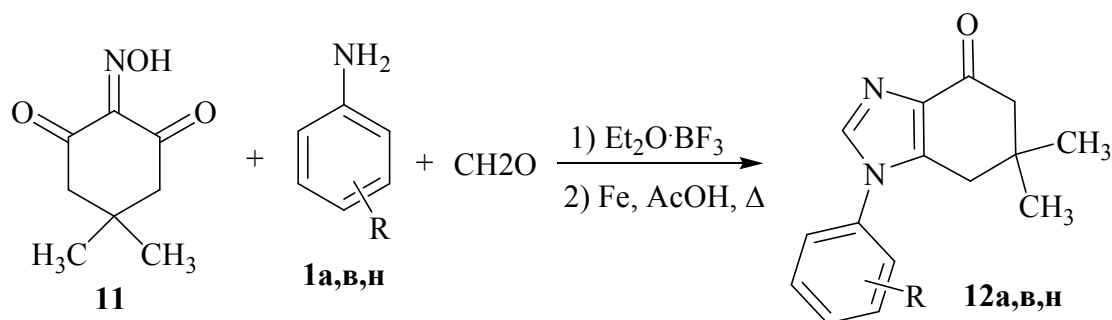
Схема 20



$\text{R} = \text{H}$ (**а**); 4- OCH_3 (**в**); 2,4,6- $(\text{OCH}_3)_3$ (**г**); 4- CH_3 (**к**); 3- NO_2 (**л**); 3- NH_2 (**м**).

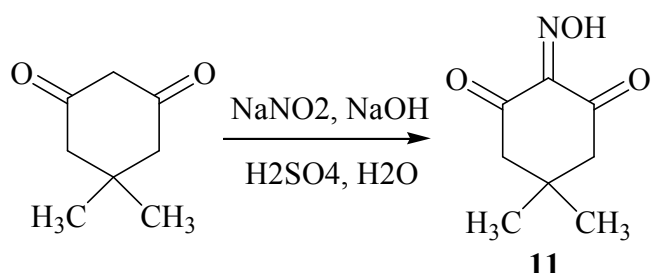
Тот факт, что конденсация и восстановление могут быть проведены в одном и том же растворителе (уксусной кислоте или изопропиловом спирте), позволил провести эти процессы одnoreакторно, что в некоторых случаях приводит к большим суммарным выходам имидазолов **10** (табл. 6).

Одnoreакторный способ может оказаться весьма полезным в том случае, когда выделение промежуточных бортрифторидных комплексов затруднено в силу их низкой устойчивости. Так, этот подход был использован для синтеза 6,6-диметил-1-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензимидазол-4-онов **12**.



R = H (**a**); 4-OCH₃ (**b**); 4-COOCH₃ (**n**).

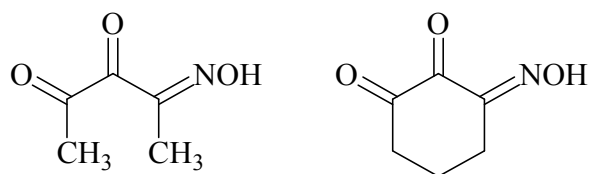
Исходный 2-(гидроксиимино)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион **11** легко получается нитрозированием димедона. Следует отметить, что получаемый аналогичным образом оксим из циклогексан-1,3-диона весьма нестабилен и склонен к самопроизвольному разложению с выделением нитрозных газов, поэтому он не использовался в качестве исходного вещества для проведения обсуждаемой конденсации.



Поскольку и оксим **11** нестойк при нагревании в растворе, особенно в присутствии кислот, стадия конденсации проводилась при комнатной температуре в течение 20 часов, последующее же восстановление железом осуществлялось обычным образом. Выделение и очистка производных **12** уже не представляет проблем, эти соединения были получены с выходами 44-52% по двум стадиям, считая на исходный оксим **11**.

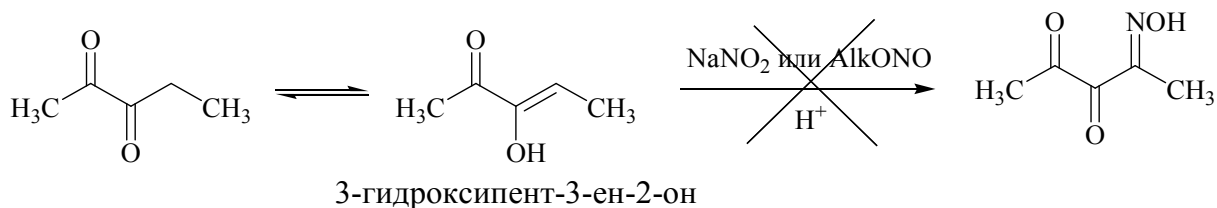
Строение соединений **12** было подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

Для получения производных 1-арилимидазолов, содержащих ацетильную группу в 5 положении, очевидно, требуется несимметричный 1,2,3-трикетона 1-оксим в качестве ключевого предшественника:



Несмотря на внешне довольно простое строение, соединения такого типа в литературе не описаны, и их получение наталкивается на ряд серьезных затруднений. Так, нам не удалось получить 2-оксим пентан-2,3,4-триона прямым нитрозированием пентан-2,3-диона. При проведении нитрозирования в кислой среде в реакционной массе обнаруживается в основном исходное вещество. Столь необычная инертность, вероятно, объясняется тем, что в реакцию нитрозирования пентан-2,3-дион вступает в енольной форме 3-гидроксипент-3-ен-2-она (которая является более термодинамически устойчивой), при этом отрицательный мезомерный эффект сопряженной карбонильной группы в некоторой степени дезактивирует двойную связь для атаки электрофильными нитрозирующими частицами.

Схема 23



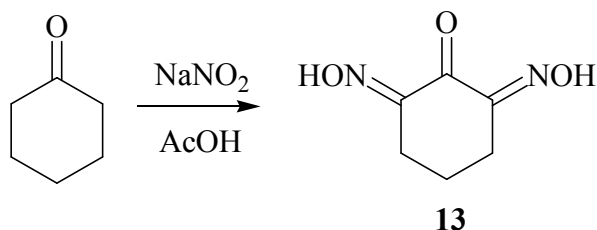
Проведение же нитрозирования алкилнитритами в присутствии этилата натрия в абсолютном этаноле сопровождается значительным осмолением реакционной массы, по-видимому, из-за протекания побочных реакций типа альдольно-кетоновой конденсации.

Циклический аналог (циклогексан-1,2-дион) склонен к легкому окислению в условиях нитрозирования в кислой среде, что также приводит к осмолению реакционной массы.

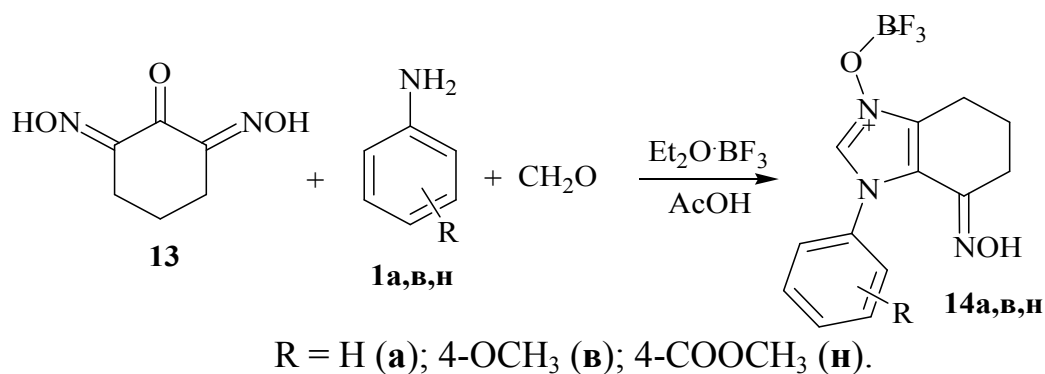
Был предпринят еще ряд неудачных попыток получить эти соединения иными способами. Основная идея состояла в защите одной из карбонильных групп (превращение в диалкилкетальную) для нивелирования ее отрицательного влияния (в основном посредством мезомерного эффекта).

В силу описанных выше причин, в качестве удобной альтернативы 1-оксиму 1,2,3-триона был использован симметричный 2,6-бис(гидроксиимино)циклогексанон **13**, легко доступный нитрозированием циклогексанона. Одна из оксимных групп соединения **13** играет роль защищенной карбонильной функции. Снятие защиты (гидролиз) может быть осуществлено уже после формирования имидазольного цикла.

Схема 24



В данном случае конденсация оксима **13** с ариламинами и формальдегидом проводилась в присутствии двух эквивалентов эфира трифторида бора, что связано с потенциальной возможностью комплексообразования последнего как с N-оксидной группой, так и с оксимной. В силу нестойкости оксима **13** к нагреванию в растворителях и низкой растворимости, конденсации проводились в уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 20 часов. Таким образом были получены бортрифторидные комплексы 3-оксидов 1-арил-7-гидроксиимино-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензимидазолов **14** с выходами 65-68%.



Соединения **14** обладают очень низкой растворимостью в большинстве органических растворителей, что не позволило их перекристаллизовать или дополнительно очистить с помощью колоночной хроматографии, с другой стороны, это же обстоятельство способствовало их кристаллизации из реакционной массы в чистом виде. Надо сказать, что контроль реакции с помощью ТСХ в данном случае затруднителен, поскольку даже выделенные в индивидуальном состоянии соединения **14** дают на хроматограмме несколько пятен, что очевидно связано с их разложением при элюировании. Отметим, что бортрифторидные комплексы N-оксидов 1-арил-4-ацетил-5-метил-1H-имидазолов **9**, которые при хроматографировании на колонке претерпевали перегруппировку в имидазол-2-оны, давали на ТСХ единичные пятна с характерным проявлением.

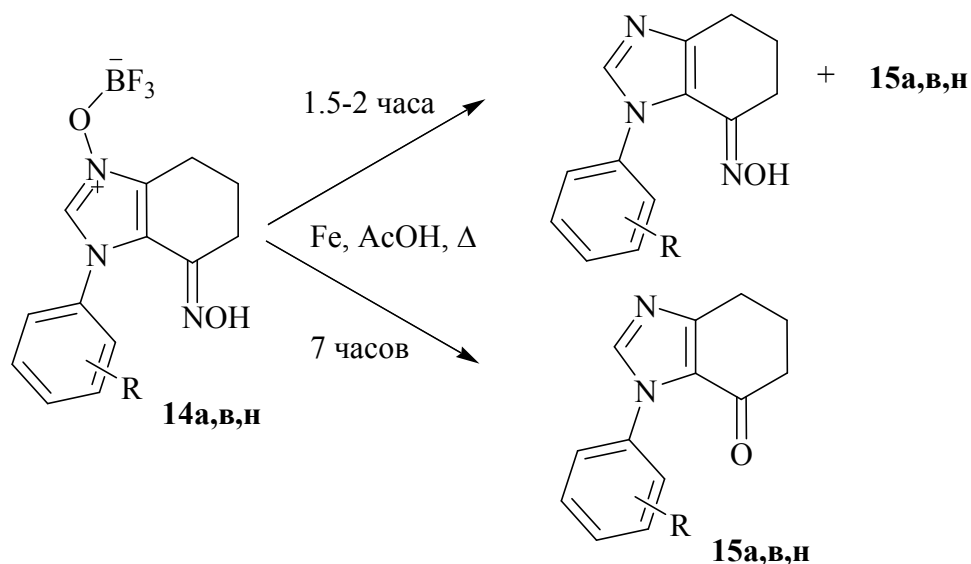
Строение соединений **14** подтверждено данными ЯМР ¹H и ¹³C, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **14** (табл. 7 на стр. 76) сигнал протона во втором положении имидазольного кольца проявляется в области 9.50–9.62 м.д. (в ДМСО-d₆) и, в отличие от комплексов **9**, в данном случае сигналы протонов не удваиваются. Вероятно, эффект удвоения сигналов в ЯМР ¹H спектре и, в первую очередь, сигнала протона во втором положении имидазольного кольца, связан с природой заместителя в положении 4. Сигналы протонов оксимных групп проявлялись в области 11.25–11.28 м.д. в виде узких синглетов.

В масс-спектрах соединений **14** не обнаруживается ни молекулярного пика, ни сигнала, соответствующего частицам $[M-F]^+$, в то же время интенсивность сигнала $[BF_2]^+$ очень велика (47-98%).

В дальнейшем планировалось восстановить соединения **14** до соответствующих имидазолов и трансформировать оксимную группу в карбонильную путем кислотного гидролиза. Однако восстановление железом в уксусной кислоте в обычных условиях (кипячение в течение 1.5-2 часов) приводило к смеси (~1:1) оксима и соответствующего кетона **15**. Увеличение же времени реакции до 7 часов позволяет получить только 3-арил-3,5,6,7-тетрагидро-4Н-бензимидазол-4-оны **15** с выходами 45-55%.

Схема 26



Данные элементного анализа и физико-химические характеристики соединений **9**, **10**, **12**, **14** и **15** приведены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5

Физико-химические характеристики соединений **9** и **14**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл. *, °C	Выход **, % (Метод)
		С	Н	Н		
9a	$C_{12}H_{12}BF_3N_2O_2$	<u>50.70</u>	<u>4.21</u>	<u>9.90</u>	169–173	61 (А) 80 (Б)
		50.74	4.26	9.86		
9к	$C_{13}H_{14}BF_3N_2O_2$	<u>52.33</u>	<u>4.70</u>	<u>9.45</u>	179–180	48 (А)

		52.38	4.73	9.40		71 (Б)
9в	$C_{13}H_{14}BF_3N_2O_3$	$\frac{49.68}{49.72}$	$\frac{4.43}{4.49}$	$\frac{8.90}{8.92}$	154–157	33 (А) 47 (Б)
9г	$C_{15}H_{18}BF_3N_2O_5$	$\frac{48.12}{48.16}$	$\frac{4.80}{4.85}$	$\frac{7.53}{7.49}$	200–204	55 (А)
9л	$C_{12}H_{11}BF_3N_3O_4$	$\frac{43.77}{43.80}$	$\frac{3.32}{3.37}$	$\frac{12.99}{12.77}$	193–195	83 (А)
14а	$C_{13}H_{13}BF_3N_3O_2$	$\frac{50.15}{50.20}$	$\frac{4.19}{4.21}$	$\frac{13.55}{13.51}$	232 (разл.)	65
14в	$C_{14}H_{15}BF_3N_3O_3$	$\frac{49.25}{49.30}$	$\frac{4.40}{4.43}$	$\frac{12.35}{12.32}$	212 (разл.)	68
14н	$C_{15}H_{15}BF_3N_3O_4$	$\frac{48.75}{48.81}$	$\frac{4.06}{4.10}$	$\frac{11.41}{11.38}$	194–196	67

*Растворители для перекристаллизации: толуол (**9а,в**), 2-пропанол (**9к**), АсОН (**9л**), толуол–этанол (**9г**). **Метод А – с использованием амина **1**, метод Б – с использованием триазина **3**.

Таблица 6

Физико-химические характеристики соединений **10**, **12**, **15**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл. *, °С	Выход **, % (Метод)
		С	Н	N		
10а	$C_{12}H_{12}N_2O$	$\frac{71.95}{71.98}$	$\frac{6.01}{6.04}$	$\frac{14.05}{13.99}$	88–90	93 (А) 59 (Б)
10к	$C_{13}H_{14}N_2O$	$\frac{72.85}{72.87}$	$\frac{6.52}{6.59}$	$\frac{13.10}{13.07}$	80–82	86 (А) 32 (Б)
10в	$C_{13}H_{14}N_2O_2$	$\frac{67.75}{67.81}$	$\frac{6.10}{6.13}$	$\frac{12.15}{12.17}$	82–86	82 (А) 46 (Б)
10г	$C_{15}H_{18}N_2O_4$	$\frac{62.01}{62.06}$	$\frac{6.27}{6.25}$	$\frac{9.60}{9.65}$	158–161	98 (А) 45 (Б)
10м	$C_{12}H_{13}N_3O$	$\frac{66.92}{66.96}$	$\frac{6.03}{6.09}$	$\frac{19.50}{19.52}$	137–140	60 (А) 50 (Б)
12а	$C_{15}H_{16}N_2O$	$\frac{74.92}{74.97}$	$\frac{6.65}{6.71}$	$\frac{11.70}{11.66}$	130–132	44
12в	$C_{16}H_{18}N_2O_2$	$\frac{71.05}{71.09}$	$\frac{6.65}{6.71}$	$\frac{10.41}{10.36}$	182–184	40
12н	$C_{17}H_{18}N_2O_3$	$\frac{68.40}{68.44}$	$\frac{6.05}{6.08}$	$\frac{9.35}{9.39}$	132–134	52
15а	$C_{13}H_{12}N_2O$	$\frac{73.55}{73.57}$	$\frac{5.65}{5.70}$	$\frac{13.24}{13.20}$	130–132	50
15в	$C_{14}H_{14}N_2O_2$	$\frac{69.35}{69.41}$	$\frac{5.81}{5.82}$	$\frac{11.61}{11.56}$	144–146	45
15н	$C_{15}H_{14}N_2O_3$	$\frac{66.61}{66.66}$	$\frac{5.19}{5.22}$	$\frac{10.41}{10.36}$	162–165	55

*Растворители для перекристаллизации: гептан (**10а,к,в,г,л**), CCl_4 (**12н**), CCl_4 –бензол (**12в**). **Метод А – восстановление соединений **9**, метод Б – одnoreакторное проведение стадий конденсации и восстановления.

Таблица 7

Спектры ЯМР ^1H соединений **9** и **10**

Соединение	Химические сдвиги*, δ , м.д. (J , Гц)			
	H-2 (с, 1H)	4-COCH ₃ , 5-CH ₃ (с, 3H), (с, 3H)	Ароматические протоны	Другие сигналы
9а	9.72	2.65, 2.32	7.66 (с, 5H)	-
9к	9.72	2.64, 2.42	7.53 (д, $J = 8.1$, 2H), 7.45 (д, $J = 8.8$, 2H)	2.31 (с, 3H, Ar-CH ₃)
9в	9.63	2.64, 2.30	7.57 (д, $J = 8.0$, 2H), 7.17 (д, $J = 8.8$, 2H)	3.86 (с, 3H, OCH ₃)
9г	9.53	2.64, 2.16	6.49 (с, 2H)	3.89 (с, 3H, 4'-OCH ₃), 3.81 (с, 6H, 2',6'-OCH ₃)
9л	9.75	2.65, 2.34	8.65–7.92 (м, 4H)	-
10а	7.52–7.50	2.59, 2.45	7.52–7.50 (м, 4H, H-Im, H-Ar), 7.27–7.25 (м, 2H)	-
10к	7.45	2.59, 2.41	7.28 (д, $J = 8.1$, 2H), 7.12 (д, $J = 8.1$, 2H)	2.39 (с, 3H, Ar-CH ₃)
10в	7.45	2.57, 2.40	7.15 (д, $J = 8.1$, 2H), 7.0 (д, $J = 8.1$, 2H)	3.84 (с, 3H, OCH ₃)
10г	7.27	2.59, 2.25	6.19 (с, 2H)	3.85 (с, 3H, 4'-OCH ₃), 3.71 (с, 6H, 2',6'-OCH ₃)
10л	7.48	2.59, 2.45	7.27–7.21 (м, 1H), 6.75 (д, $J = 8.1$, 1H), 6.60–6.52 (м, 2H)	4.01 (уш.с., 2H, NH ₂)

*Спектры соединений **9** записаны в $\text{DMSO}-d_6$, соединений **10** – в CDCl_3 .

Спектры* ЯМР ^1H соединений **12**, **14** и **15**

Соединение	δ , м.д. (J , Гц)
12a	7.68 (с, 1H, H-Im), 7.53–7.47 (м, 3H, H-Ar), 7.31–7.29 (м, 2H, H-Ar), 2.67 (с, 2H, CH ₂), 2.44 (с, 2H, CH ₂), 1.09 (с, 6H, CH ₃)
12в	7.64 (с, 1H, H-Im), 7.22 (д, $J = 8.1$, 2H, H-Ar), 7.01 (д, $J = 8.8$, 2H, H-Ar), 3.85 (с, 3H, OCH ₃), 2.62 (с, 2H, CH ₂), 2.43 (с, 2H, CH ₂), 1.09 (с, 6H, CH ₃)
12н	8.22 (д, $J = 8.2$, 2H, H-Ar), 7.78 (с, 1H, H-Im), 7.42 (д, $J = 8.1$, 2H, H-Ar), 3.96 (с, 3H, COOCH ₃), 2.72 (с, 2H, CH ₂), 2.48 (с, 2H, CH ₂), 1.13 (с, 6H, CH ₃)
14a	11.25 (с, 1H, NOH), 9.51 (с, 1H, H-Im), 7.56 (с, 1H, H-Ar), 2.85–2.80 (м, 2H, CH ₂), 2.72–2.69 (м, 2H, CH ₂), 1.96–1.91 (м, 2H, CH ₂)
14в	11.28 (с, 1H, NOH), 9.50 (с, 1H, H-Im), 7.50 (д, $J = 8.07$, 2H, H-Ar), 7.06 (д, $J = 8.79$, 2H, H-Ar), 3.82 (с, 3H, OCH ₃), 2.81–2.82 (м, 2H, CH ₂), 2.69–2.67 (м, 2H, CH ₂), 1.92–1.90 (м, 2H, CH ₂)
14н	11.26 (с, 1H, NOH), 9.62 (с, 1H, H-Im), 8.09 (д, $J = 8.0$, 2H, H-Ar), 7.77 (д, $J = 8.8$, 2H, H-Ar), 3.91 (с, 3H, COOCH ₃), 2.83–2.80 (м, 2H, CH ₂), 2.70–2.67 (м, 2H, CH ₂), 1.94–1.91 (м, 2H, CH ₂)
15a	7.76 (с, 1H, H-Im), 7.43–7.37 (м, 5H, H-Ar), 3.00–2.97 (м, 2H, CH ₂), 2.56–2.52 (м, 2H, CH ₂), 2.22–2.18 (м, 2H, CH ₂)
15в	7.66 (с, 1H, H-Im), 7.27 (д, $J = 8.8$, 2H, H-Ar), 6.95 (д, $J = 8.8$, 2H, H-Ar), 3.85 (с, 3H, OCH ₃), 2.95–2.93 (м, 2H, CH ₂), 2.56–2.52 (м, 2H, CH ₂), 2.21–2.17 (м, 2H, CH ₂)

15н	8.13 (д, $J = 8.0$, 2H, H-Ar), 7.73 (с, 1H, H-Im), 7.45 (д, $J = 8.1$, 2H, H-Ar), 3.94 (с, 3H, COOCH ₃), 2.98–2.94 (м, 2H, CH ₂), 2.58–2.54 (м, 2H, CH ₂), 2.22–2.18 (м, 2H, CH ₂)
------------	--

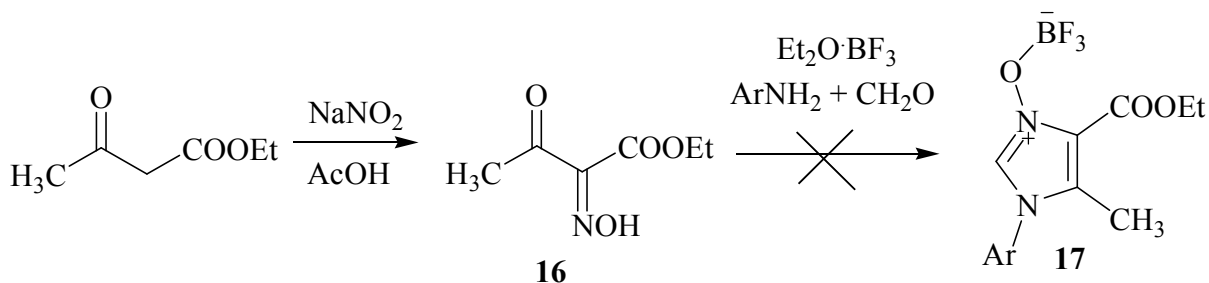
*Спектры соединений **14** записаны в ДМСО- d_6 , соединений **12** и **15** – в CDCl₃.

2.3 Получение производных 1-арил-5-метил-1H-имидазол-4-карбоновых кислот

Большое значение имеют имидазолкарбоновые кислоты, широко применяемые в органическом синтезе в качестве удобных предшественников многих биологически активных соединений [149-152].

Для получения производных 1-арилимидазол-4-карбоновых кислот, в соответствии с нашей синтетической стратегией, в качестве предшественника был выбран этиловый эфир 2-(гидроксиимино)-3-оксомасляной кислоты **16**, легко получаемый нитрозированием этилового эфира ацетоуксусной кислоты.

Схема 27



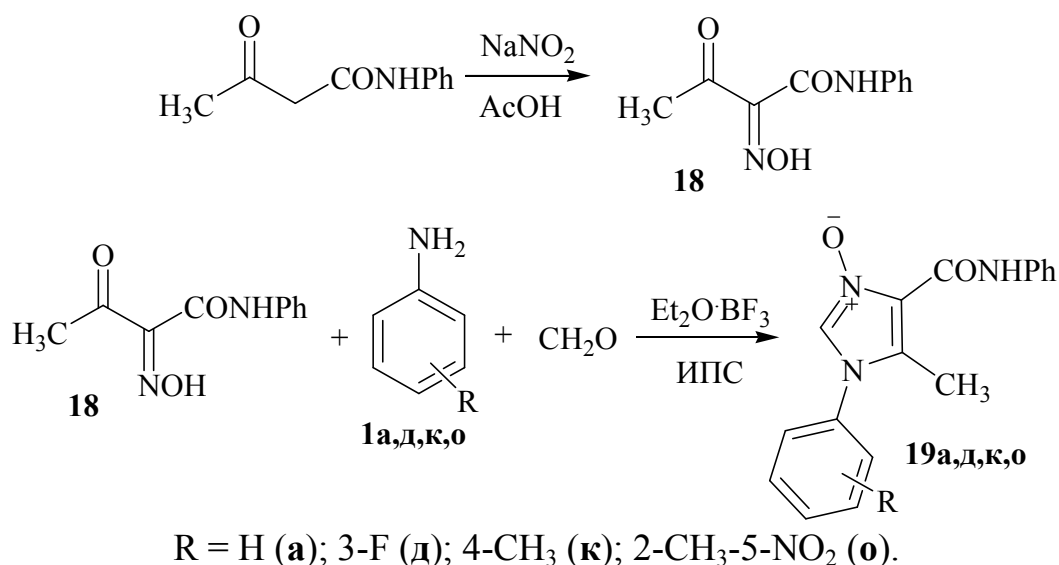
Однако проведение конденсации в различных условиях – как с использованием смеси ариламина и формальдегида, так и с использованием предварительно получаемых 1,3,5-триарил-1,3,5-триазинов – не позволило выделить бортрифторидные комплексы соответствующих N-оксидов **17**. Конденсации приводили к сложной смеси веществ. Проведение восстановления без выделения промежуточных N-оксидов позволило лишь в нескольких случаях выделить незначительные количества соответствующих имидазолов.

Очевидно, электростатическое отталкивание (схема 29) между бортрифторидной и этоксикарбонильной группами делает невозможным образование стабильных комплексов трифторида бора с N-оксидами, которые в

свободном виде оказываются слишком нестойкими. Эти же причины обуславливают и невысокую устойчивость описанных выше бортрифторидных комплексов N-оксидов 1-арил-4-ацетил-5-метил-1H-имидазолов **9**.

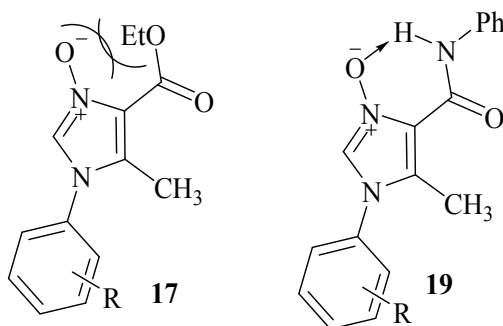
В то же время 2-(гидроксиимино)-3-оксо-N-фенилбутанамид **18**, полученный нитрозированием ацетоацетанилида, легко вступает в конденсацию с ариламинами и формальдегидом в присутствии эквимольного количества эфира трифторида бора, с образованием стабильных N-оксидов 1-арил-5-метил-N-фенил-1H-имидазол-4-карбоксамидов **19** с выходами 75-98%.

Схема 28



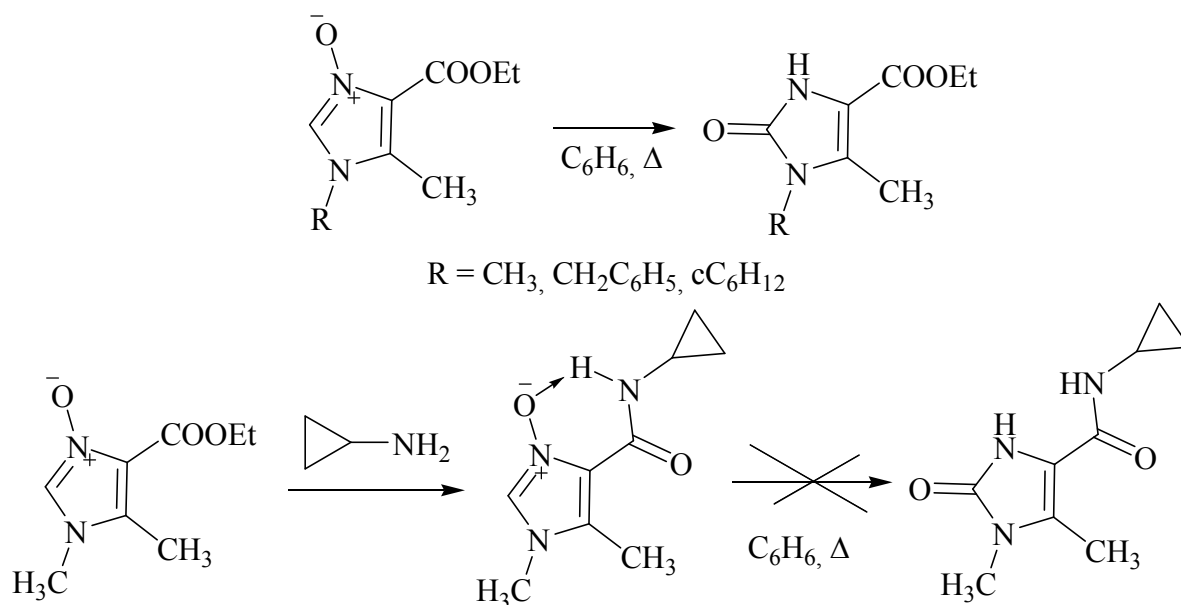
Очевидно, N-фениламидная группа, как и этоксикарбонильная, делает невозможным образование бортрифторидных комплексов по ранее описанным причинам. В то же время сами N-оксиды **19** оказываются достаточно устойчивыми из-за образования прочной внутримолекулярной водородной связи.

Схема 29

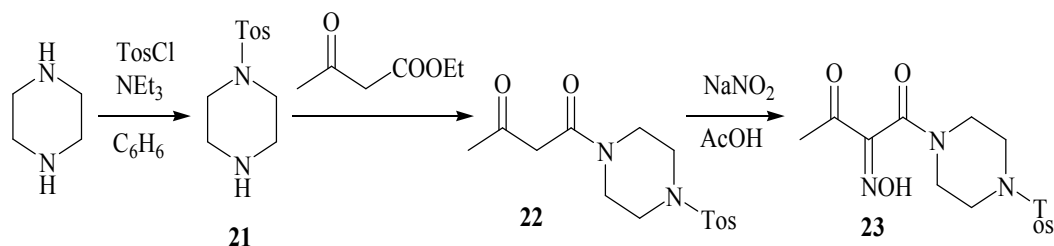


Ранее подобный эффект был отмечен для N-оксидов 1-алкилимидазолов [146]. Было показано, что при замене сложноэфирной группы на карбамоильную N-оксиды становятся устойчивы к перегруппировке в имидазол-2-оны (схема 30). Отметим также, что в работе [146] конденсация оксима **16** с алкиламинами и формальдегидом приводила к смеси N-оксида и соответствующего имидазол-2-она, причем при перекристаллизации этой смеси можно было получить исключительно имидазол-2-он.

Схема 30 [146]

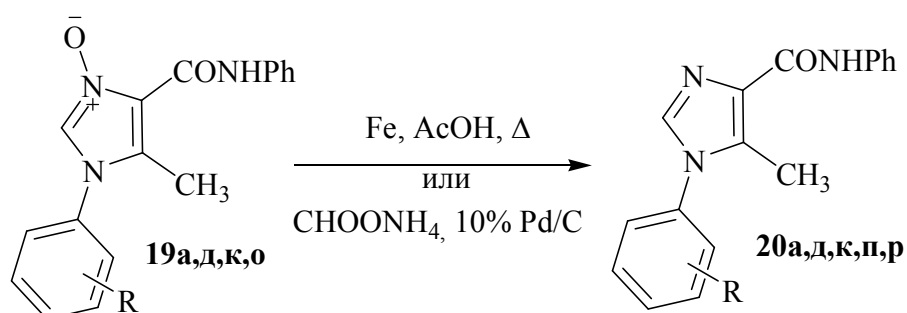


Из вышесказанного следует, что если в положении 4 имидазольного кольца находится N,N-дизамещенная карбоксамидная группа, которая неспособна к образованию водородной связи, стабилизации N-оксида не должно происходить, и такие соединения должны быть легко подвержены перегруппировке. Косвенным подтверждением этому служит тот факт, что при проведении реакции с участием 2-(гидроксиимино)-1-(4-тозилпиперазин-1-ил)бутан-1,3-диона **23** (схема 31) нам не удалось выделить ни соответствующие N-оксиды, ни их бортрифторидные комплексы. Все попытки приводили к образованию сложной смеси веществ.



Восстановление производных **19** до 1-арил-5-метил-N-фенил-1H-имидазол-4-карбоксамидов **20** было осуществлено железом в уксусной кислоте.

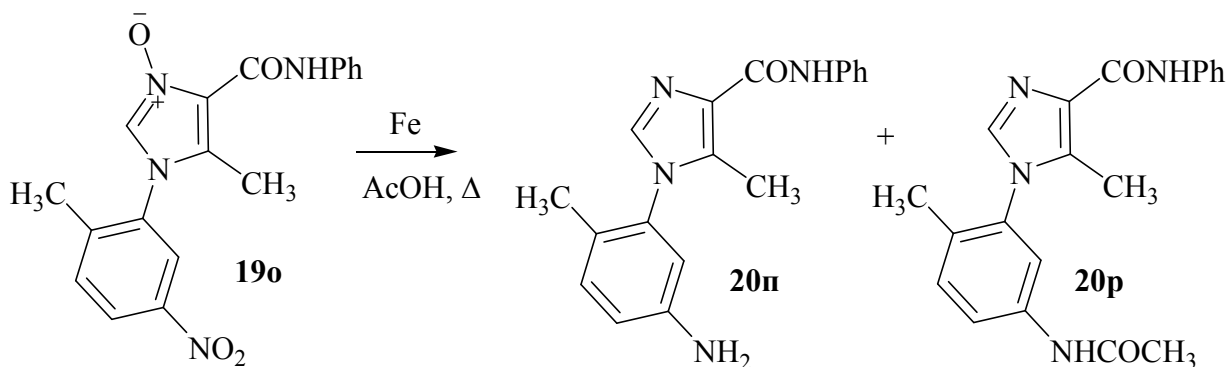
Схема 32



R = H (**a**); 3-F (**д**); 4-CH₃ (**к**); 2-CH₃-5-NO₂ (**о**); 2-CH₃-5-NH₂ (**п**); 2-CH₃-5-NHCOCH₃ (**р**).

При этом в случае нитропроизводного **19о** образуется смесь соединения **20п** и его N-ацилированного производного **20р** в соотношении ~2:3 (оценено по данным спектра ЯМР ¹H). Восстановление соединения **19о** формиатом аммония в присутствии палладиевого катализатора приводит исключительно к аминопроизводному **20п**.

Схема 33



Строение соединений **19** и **20** было подтверждено данными ЯМР ¹H спектроскопии (табл. 10), масс-спектрометрии и элементным анализом.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **19** сигнал протона во втором положении имидазольного кольца проявляется в области 8.91-9.05 м.д. (DMSO-d_6), что типично для N-оксидов, не связанных в комплекс с трифторидом бора. При записи спектров в CDCl_3 (приведены в экспериментальной части), положение сигнала этого протона находится в области 8.05-8.49 м.д. Как видно, в случае свободных N-оксидов изменение положения этого протона при смене растворителя не столь значительно, как в случае бортрифторидных комплексов.

В масс-спектрах соединений **19** (приведены в экспериментальной части) наблюдается интенсивный молекулярный пик ($I = 50-100\%$) а также сигнал средней интенсивности, соответствующий фрагменту $[\text{M-O}]^+$.

Данные элементного анализа и физико-химические характеристики соединений **19** и **20** приведены в таблице 9.

Таблица 9

Физико-химические характеристики соединений **19** и **20**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл.*, °C	Выход**, %
		C	H	N		
19a	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$	$\frac{69.66}{69.61}$	$\frac{5.20}{5.15}$	$\frac{14.25}{14.33}$	161-163	83
19д	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2$	$\frac{65.63}{65.59}$	$\frac{4.50}{4.53}$	$\frac{13.35}{13.50}$	158-160	90
19к	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	$\frac{70.30}{70.34}$	$\frac{5.63}{5.58}$	$\frac{13.58}{13.67}$	191-195	75
19о	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$	$\frac{61.32}{61.36}$	$\frac{4.52}{4.58}$	$\frac{16.01}{15.90}$	167-171	98
20a	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$	$\frac{73.60}{73.63}$	$\frac{5.43}{5.45}$	$\frac{14.94}{15.15}$	106-108	72
20д	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}$	$\frac{69.10}{69.14}$	$\frac{4.72}{4.78}$	$\frac{14.13}{14.23}$	132-135	90
20к	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$	$\frac{74.20}{74.21}$	$\frac{5.95}{5.88}$	$\frac{14.35}{14.42}$	141-143	65
20п	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$	$\frac{70.52}{70.57}$	$\frac{5.85}{5.92}$	$\frac{18.15}{18.29}$	139-141	41

*Растворители для перекристаллизации: толуол (**19a**), метанол (**19к**), 2-пропанол (**19о,д**), петролейный эфир – бензол (**20a,к**), гептан – бензол (**20д**), бензол (**20п**).

******Для соединений **19** приведены выходы на стадии восстановления; **20а,д,к** восстановлены железом в АсОН, **20о** – формиатом аммония в присутствии 10% Pd/C

Таблица 10

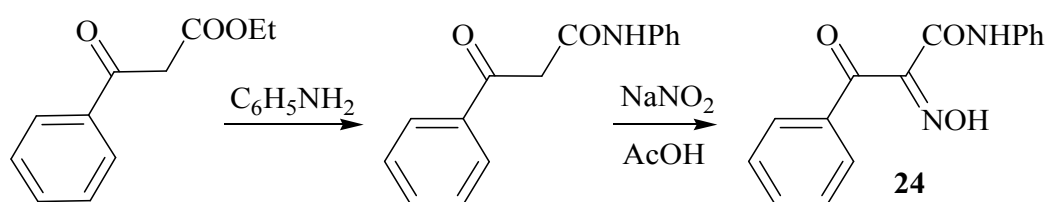
Спектры ЯМР ^1H соединений **19** и **20**

Соединение	Химические сдвиги*, δ , м.д. (J , Гц)				
	H-Im (с, 1H)	NH (с, 1H)	5-CH ₃ (с, 3H)	Ароматические протоны	Другие сигналы
19а	8.91	13.53	2.46	7.66-7.59 (м, 8H), 7.38-7.33 (м, 1H), 7.12-7.08 (м, 1H)	-
19д	8.96	13.38	2.50	7.67-7.58 (м, 4H), 7.48-7.33 (м, 4H), 7.13-7.08 (м, 1H)	-
19к	9.05	12.04	2.44	7.67 (д, $J = 8.1$, 2H), 7.42-7.34 (м, 4H), 7.28-7.15 (м, 3H)	2.41 (с, 3H, 4'-CH ₃)
19о	8.92	13.25	2.33	8.50 (с, 1H), 8.38 (д, $J = 8.0$, 1H), 7.82-7.79 (м, 1H), 7.66 (д, $J = 8.0$, 2H), 7.40-7.35 (м, 2H), 7.15-7.10 (м, 1H)	2.24 (с, 3H, 2'-CH ₃)
20а	7.55- 7.53	9.12	2.57	7.73 (д, $J = 8.1$, 2H), 7.55-7.53 (м, 4H), 7.39-7.30 (м, 4H), 7.13-7.08 (м, 1H)	-
20д	7.56- 7.49	9.10	2.59	7.72 (д, $J = 8.1$, 2H), 7.56-7.49 (м, 2H), 7.38-7.33 (м, 2H), 7.27-7.20 (м, 1H), 7.14-7.05 (м, 3H)	-
20к	7.48	9.13	2.54	7.72 (д, $J = 8.0$, 2H), 7.37-7.29 (м, 4H), 7.18-7.06 (м, 3H)	2.42 (с, 3H, 4'-CH ₃)
20п	7.37- 7.31	9.13	2.39	7.71 (д, $J = 8.1$, 2H), 7.37-7.31 (м, 3H), 7.11-7.07 (м, 2H), 6.72 (д, $J = 8.1$, 1H), 6.47 (с, 1H)	1.90 (с, 3H, 2'-CH ₃), 3.83 (с, 2H, 5'-NH ₂)

*Спектры соединений **19** записаны в ДМСО- d_6 , соединений **20** – в CDCl₃. В экспериментальной части приведены спектры ЯМР ^1H соединений **19** в CDCl₃

Неожиданно инертным в условиях конденсации оказался 2-(гидроксиимино)-1-фенил-3-(фениламиноокси)пропан-1,3-дион **24**. Возможно, это объясняется наличием объемной фенильной группы в положении 5 образующегося имидазола, что может препятствовать такой ориентации N-фенилкарбамоильной группы в положении 4, при которой образуется внутримолекулярная водородная связь с N-оксидным атомом кислорода.

Схема 34

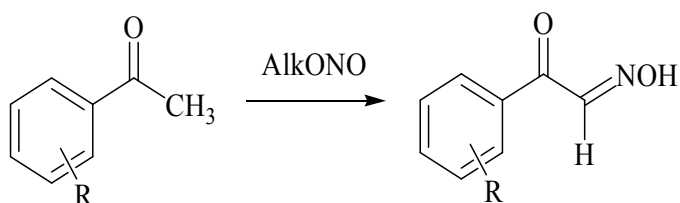


2.4 Получение 1,4- и 1,5-диарил-1Н-имидазолов

Разработка методов синтеза диарилимидазолов представляет большой интерес, поскольку многие соединения этого класса проявляют высокую биологическую активность, особенно выделяются в этом отношении производные имидазола, содержащие вицинально расположенные ароматические заместители [153]. В то же время отсутствие доступного общего метода синтеза этих соединений серьезно затрудняет изучение их свойств.

Первоначально в качестве простейшего предшественника для синтеза N-оксидов 1,5-диарилимидазолов мы использовали α -изонитрозоацетофеноны, получаемые нитрозированием ацетофенонов алкилнитритами в кислой или щелочной среде.

Схема 35

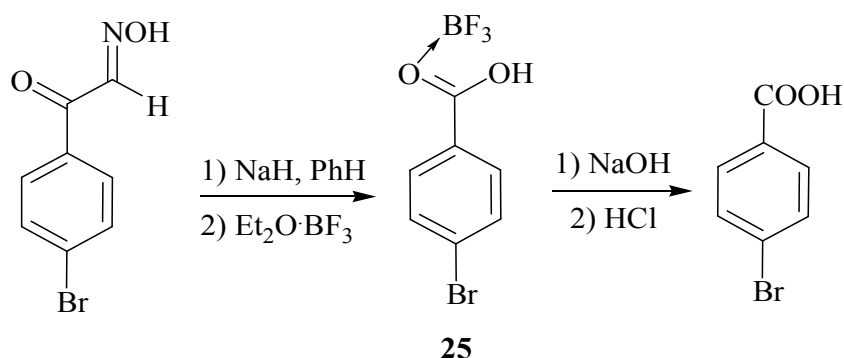


Однако проведение конденсации в подобранных ранее условиях приводило к сложной смеси веществ, выделить из которой целевой продукт не

удалось. Поэтому было решено ввести в реакцию предварительно полученный бортрифторидный комплекс α -изонитрозоацетофенона.

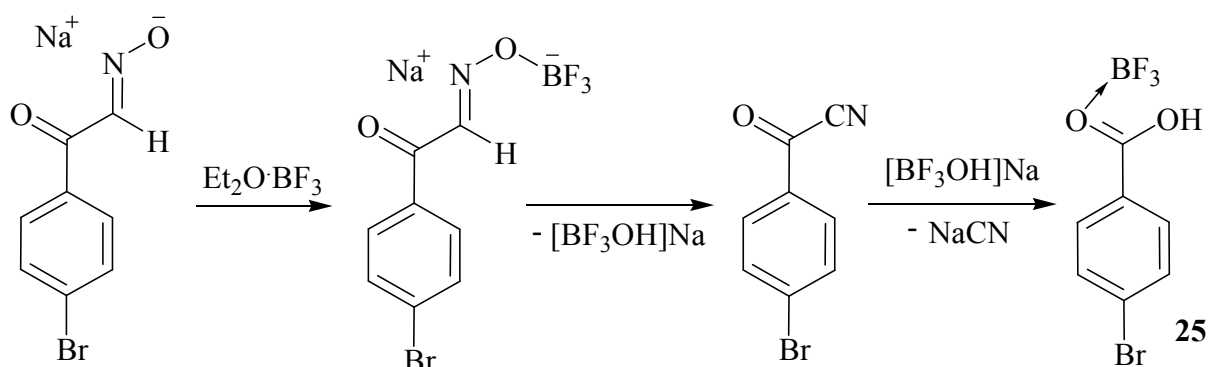
При попытке синтеза этого комплекса смешением эфирата трифторида бора с натриевой солью п-бром- α -изонитрозоацетофенона в бензоле при комнатной температуре был выделен комплекс трифторида бора с 4-бромбензойной кислотой **25**, строение которого подтверждено масс-спектром, элементным анализом а также гидролизом до 4-бромбензойной кислоты.

Схема 36

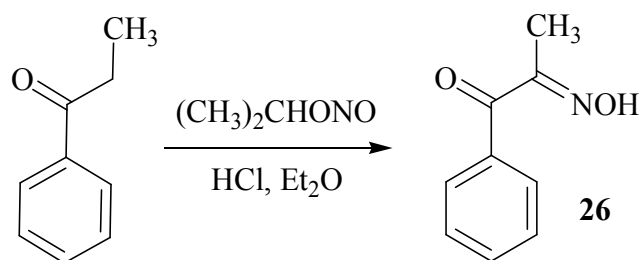


Образование комплекса трифторида бора с 4-бромбензойной кислотой **25**, по-видимому, можно объяснить перегруппировкой образующегося борного комплекса α -изонитрозоацетофенона, протекающей предположительно по механизму, представленному на схеме 37.

Схема 37

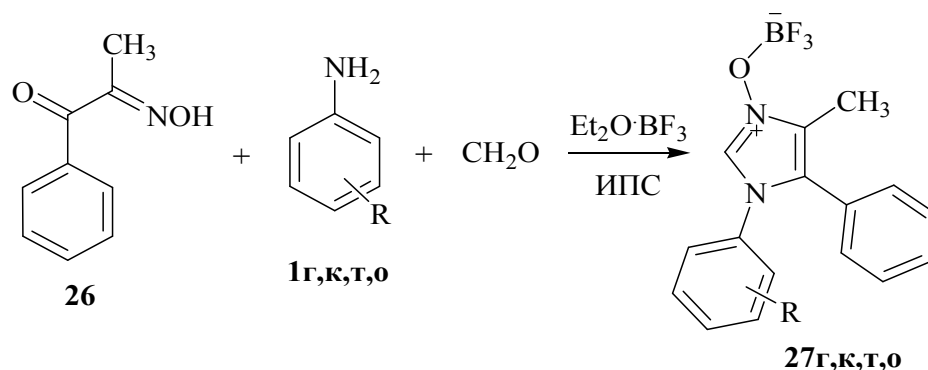


В то же время для α -изонитрозопропиофенона **26**, содержащего вместо атома водорода метильную группу в α -положении к оксимной группе, перегруппировка такого типа невозможна.



И действительно, в этом случае конденсация протекает с образованием комплексов трифторида бора с N-оксидами 1-арил-4-метил-5-фенил-1Н-имидазолов **27** с выходами 50-84 %. Они представляют собой белые кристаллические вещества с довольно высокими точками плавления. Некоторые из этих соединений были выделены из реакционной массы с использованием колоночной хроматографии на силикагеле; при этом образования продукта перегруппировки (имидазол-2-она) в сколько-нибудь заметных количествах не происходило. Несмотря на сближенность вицинально расположенных бензольных колец, введение в реакцию даже сильно стерически нагруженного 2,4,6-триметоксианилина не вызывает проблем. Выход этих соединений, как и описанных ранее бортрифторидных комплексов, определяется главным образом легкостью выделения и очистки конкретного продукта.

Схема 39



R = 4-CH₃ (**к**); 2,4,6-(OCH₃)₃ (**г**); 2-Cl (**т**); 2-CH₃-5-NO₂ (**о**).

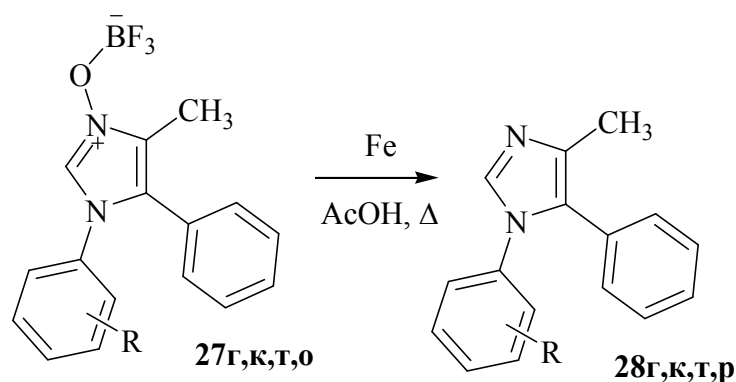
Строение соединений **27** было подтверждено данными ЯМР ¹H и ¹³C, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **27** (табл. 12 на стр. 88) сигнал протона во втором положении имидазольного кольца проявляется в характерной области 9.41-9.82 м.д. (DMSO-d_6), сигналы остальных ароматических протонов отстоят от него примерно на 1.5 м.д., что позволяет однозначно их различать. В то же время в спектрах ЯМР ^{13}C атом углерода второго положения имидазольного кольца нельзя однозначно идентифицировать на фоне остальных атомов углерода, принадлежащих ароматической системе, без дополнительных экспериментов (двумерной ЯМР спектроскопии).

В масс-спектрах соединений **27** наблюдается слабоинтенсивный сигнал с $[\text{M-F}]^+$ и значительно более интенсивный ($I = 20\text{--}80\%$) сигнал $[\text{BF}_2]^+$.

Восстановление производных **27** осуществлено железом в уксусной кислоте с выходами 60-85%. В случае нитропроизводного **27л** в процессе восстановления происходит образование N-ацилированного производного **28р**. Данные элементного анализа и физико-химические характеристики соединений **27** и **28** приведены в таблице 11.

Схема 40



$\text{R} = 4\text{-CH}_3$ (**к**); 2,4,6- $(\text{OCH}_3)_3$ (**г**); 2-Cl (**т**); 2- CH_3 -5- NO_2 (**о**); 2- CH_3 -5- NHCOCH_3 (**р**).

Физико-химические характеристики соединений **27** и **28**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл. *, °С	Выход, %
		С	Н	N		
27Г	$C_{19}H_{20}BF_3N_2O_4$	$\frac{55.82}{55.91}$	$\frac{4.90}{4.94}$	$\frac{6.75}{6.86}$	228-232	53
27к	$C_{17}H_{16}BF_3N_2O$	$\frac{61.40}{61.48}$	$\frac{4.80}{4.86}$	$\frac{8.27}{8.43}$	136-140	50
27о	$C_{17}H_{15}BF_3N_3O_3$	$\frac{54.10}{54.14}$	$\frac{3.95}{4.01}$	$\frac{11.03}{11.14}$	262-264	56
27т	$C_{16}H_{13}BClF_3N_2O$	$\frac{54.45}{54.51}$	$\frac{3.68}{3.72}$	$\frac{7.84}{7.95}$	188-191	50
28Г	$C_{19}H_{20}N_2O_3$	$\frac{70.30}{70.35}$	$\frac{6.35}{6.21}$	$\frac{8.57}{8.64}$	171-172	85
28к	$C_{17}H_{16}N_2$	$\frac{82.20}{82.22}$	$\frac{6.41}{6.49}$	$\frac{11.19}{11.28}$	62-65	80
28р	$C_{19}H_{19}N_3O$	$\frac{74.68}{74.73}$	$\frac{6.32}{6.27}$	$\frac{13.59}{13.76}$	202-206	83
28т	$C_{16}H_{13}ClN_2$	$\frac{71.45}{71.51}$	$\frac{5.02}{4.88}$	$\frac{10.35}{10.42}$	259-261	60

*Растворители для перекристаллизации: толуол (**27т**), АсОН (**27Г**), CCl_4 (**27к**)

Таблица 12

Спектры ЯМР 1H соединений **27** и **28**

Соединение	Химические сдвиги*, δ , м.д. (J, Гц)			
	H-2 (1H, c)	4-CH ₃ (3H, c)	Ароматические протоны	Другие сигналы
27Г	9.39	2.28	7.40-7.35 (м, 3H), 7.20-7.15 (м, 2H), 6.31 (с, 2H)	3.80 (с, 3H, 4'- OCH ₃), 3.66 (с, 6H, 2',6'-OCH ₃)
27к	9.66	2.28	7.42-7.36 (м, 3H), 7.30-7.23 (м, 6H)	2.31 (3H, с, 4'-CH ₃)
27о	9.71	2.33	8.62 (с, 1H), 8.28 (д, J = 8.9, 1H), 7.63 (д, J = 8.3, 1H), 7.39-7.30 (м, 5H)	2.07 (3H, с, 2'-CH ₃)
27т	9.76	2.31	7.86-7.82 (1H, м), 7.63-7.47 (3H, м), 7.38-7.36 (3H, м), 7.26-7.18 (2H, м)	-

28г	7.38	2.34	7.22-7.14 (м, 3H), 7.10-7.06 (м, 2H), 6.05 (с, 2H)	3.77 (с, 3H, 4'- OCH ₃), 3.56 (с, 6H, 2',6'-OCH ₃)
28к	7.62	2.33**	7.28-7.23 (м, 3H), 7.12-7.07 (м, 4H), 6.97 (д, $J = 8.6$, 2H)	2.33 (3H, с, 4'- CH ₃)**
28р	***	***	7.70 (д, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.51 (с, 1H), 7.36 (с, 1H), 7.25-7.15 (м, 3H), 7.10-7.00 (м, 3H)	9.24 (с, 1H, NH), 2.36 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.80 (с, 3H)
28т	8.83	2.53	7.45-7.40 (м, 3H), 7.37-7.30 (м, 4H), 7.10-7.07 (м, 2H)	

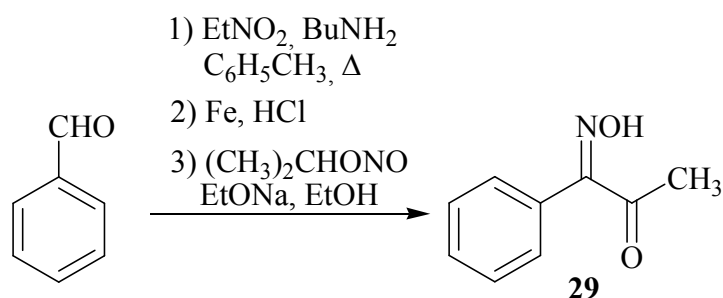
*Спектры соединений **27** записаны в ДМСО- d_6 , соединений **28** – в $CDCl_3$.

**Совпадает с сигналом метильной группы в бензольном кольце.

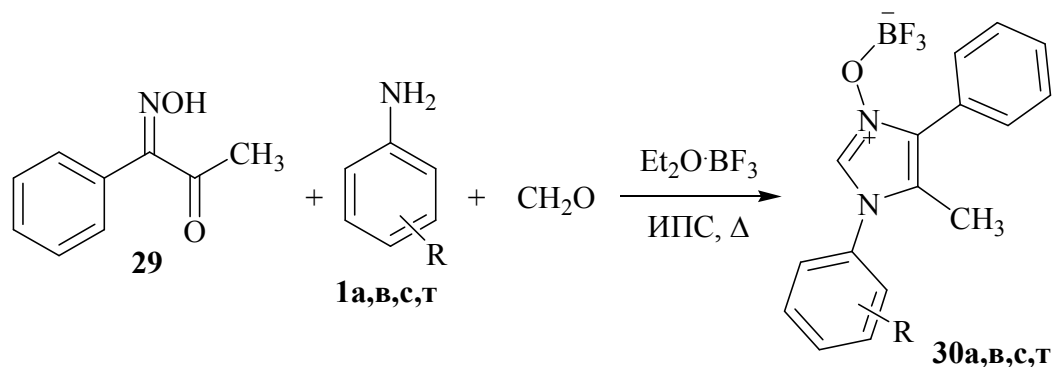
***Сигналы протонов нескольких метильных групп сложно соотнести.

Для синтеза 1,4-диарилимидазолов использован 1-(гидроксиимино)-1-фенилпропан-2-он **29**, полученный в три стадии исходя из бензальдегида и нитроэтана с общим выходом 61%.

Схема 41



Конденсация оксима **29** с ариламинами **1** и формальдегидом в присутствии эфира трифторида бора проходит совершенно аналогично таковой для региоизомерного оксима **26** и приводит к образованию комплексов трифторида бора с N-оксидами 1-арил-4-фенил-5-метил-1H-имидазолов **30** с выходами 56-84%.



R = H (**a**); 4-OCH₃ (**b**); 2,3-(CH₃)₂ (**c**); 2-Cl (**t**).

Соединения **30**, несмотря на наличие объемной фенильной группы в положении 4 имидазольного кольца, т.е. в непосредственной близости к BF₃, вполне устойчивы и при хроматографировании на силикагеле, и при перекристаллизации. По-видимому, устойчивость бортрифторидных комплексов обусловлена тем, что фенильная группа в отличие от ацетильной и карбоксильной групп не содержит гетероатомов с неподеленными электронными парами. Как следствие электростатическое отталкивание отсутствует, и образование достаточно прочной связи трифторида бора с кислородом N-оксидной группы не осложняется.

Соединения **30** представляют собой белые твердые вещества, обладающие довольно плохой растворимостью в спиртах, в силу чего некоторые производные можно выделить из реакционной массы в достаточно чистом виде простым фильтрованием.

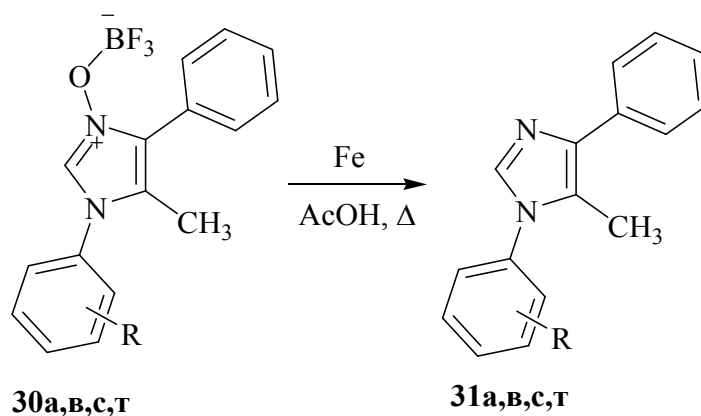
В спектрах ЯМР ¹H комплексов **30** (табл. 14 на стр. 92) наблюдается характерный узкий синглет в области 9.4-9.7 м.д. (в ДМСО-d₆), соответствующий протону во втором положении имидазольного кольца.

В масс-спектрах соединений **30** наблюдаются средней интенсивности сигналы, соответствующие катион-радикалам [M-BF₃]⁺, а также очень интенсивный сигнал [BF₂]⁺, но, в отличие от ранее полученных комплексов **4**, сигнал с m/z = [M-F]⁺ имеет либо очень низкую интенсивность, либо не проявляется вовсе.

Восстановление производных **30** железом в уксусной кислоте гладко приводит к 1-арил-4-фенил-5-метил-1Н-имидазолам **31** с выходами 65-82%.

Строение соединений **30** и **31** подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом. Данные элементного анализа и физико-химические характеристики соединений **30** и **31** приведены в таблице 13.

Схема 43



R = H (**a**); 4-OCH₃ (**в**); 2,3-(CH₃)₂ (**с**); 2-Cl (**г**).

Таблица 13

Физико-химические характеристики соединений **30** и **31**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл.*, °C	Выход, %
		C	H	N		
30a	C ₁₆ H ₁₄ BF ₃ N ₂ O	<u>60.32</u> 60.41	<u>4.46</u> 4.44	<u>8.75</u> 8.81	138-139	62
30в	C ₁₇ H ₁₆ BF ₃ N ₂ O ₂	<u>58.56</u> 58.65	<u>4.66</u> 4.63	<u>7.89</u> 8.05	206-208	77
30с	C ₁₈ H ₁₈ BF ₃ N ₂ O	<u>62.40</u> 62.46	<u>5.21</u> 5.24	<u>7.95</u> 8.09	178-180	52
30г	C ₁₆ H ₁₃ BClF ₃ N ₂ O	<u>54.45</u> 54.51	<u>3.68</u> 3.72	<u>7.85</u> 7.95	173-174	56
31a	C ₁₆ H ₁₄ N ₂	<u>81.95</u> 82.02	<u>6.10</u> 6.02	<u>11.82</u> 11.96	96-100	65
31в	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O	<u>77.15</u> 77.25	<u>6.05</u> 6.10	<u>10.51</u> 10.60	80-82	77
31с	C ₁₈ H ₁₈ N ₂	<u>82.35</u> 82.41	<u>7.05</u> 6.92	<u>10.54</u> 10.68	масло	67
31г	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂	<u>71.45</u> 71.51	<u>4.83</u> 4.88	<u>10.31</u> 10.42	масло	75

Растворители для перекристаллизации: толуол (**30a,c**), метанол (**30в**), хлороформ – петролейный эфир (**30г**), бензол – петролейный эфир (**31a,в**).

Таблица 14

Спектры ЯМР ^1H соединений **30** и **31**

Соединение	Химические сдвиги*, δ , м.д. (J , Гц)			
	H-2 (1H, c)	5-CH ₃ (3H, c)	Ароматические протоны	Другие сигналы
30a	9.25	2.18	7.70-7.50 (м, 10H)	
30в	9.50	2.16	7.67-7.53 (6H, м), 7.18 (2H, д, $J=$ 8.0)	3.86 (3H, c, 4'-OCH ₃)
30c	9.49	2.38	7.72-7.70 (2H, м), 7.59-7.50 (4H, м), 7.47-7.37 (2H, м)	2.05 (3H, c, 2'-CH ₃); 2.00 (3H, c, 3'-CH ₃)
30г	9.66	2.08	7.86-7.55 (м, 9H)	
31a	**	2.37	7.77-7.71 (м, 3H), 7.57-7.27 (м, 9H)	
31в	7.60	2.32	7.73 (2H, д, $J=7.4$); 7.45-7.40 (2H, м); 7.29-7.24 (3H, м); 7.01 (2H, д, $J=8.8$)	3.87 (3H, c, 4'-OCH ₃)
31c	7.50	***7	7.77 (д, $J=7.7$, 2H), 7.44 (т, $J=$ 7.6, 2H), 7.30- 7.17 (м, 3H), 7.07 (д, $J=7.6$, 1H)	2.37 (c, 3H, CH ₃), 2.19 (c, 3H, CH ₃), 1.96 (c, 3H, CH ₃)
31г	**	2.23	7.78-7.73 (м, 2H), 7.60-7.50 (м, 2H), 7.46-7.33 (м, 6H)	

*Спектры соединений **30** записаны в ДМСО- d_6 , соединений **31** – в CDCl₃.

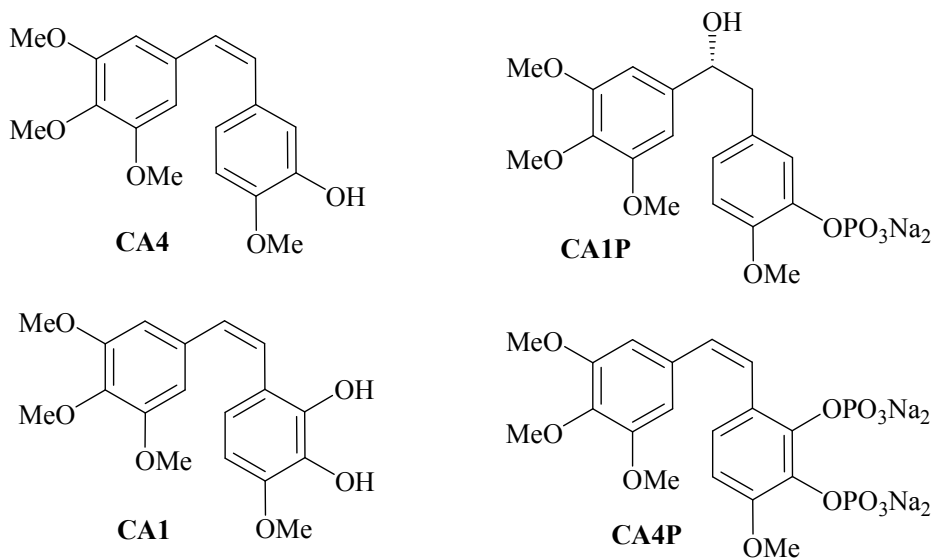
**Хим. сдвиг сигнала протона во втором положении имидазольного кольца близок к хим. сдвигу других ароматических протонов; идентификация затруднена.

***Сигналы протонов нескольких метильных групп трудно соотнести.

2.5 Получение 1,5-диарилимидазолов, являющихся гетероциклическими аналогами комбретастина А-4

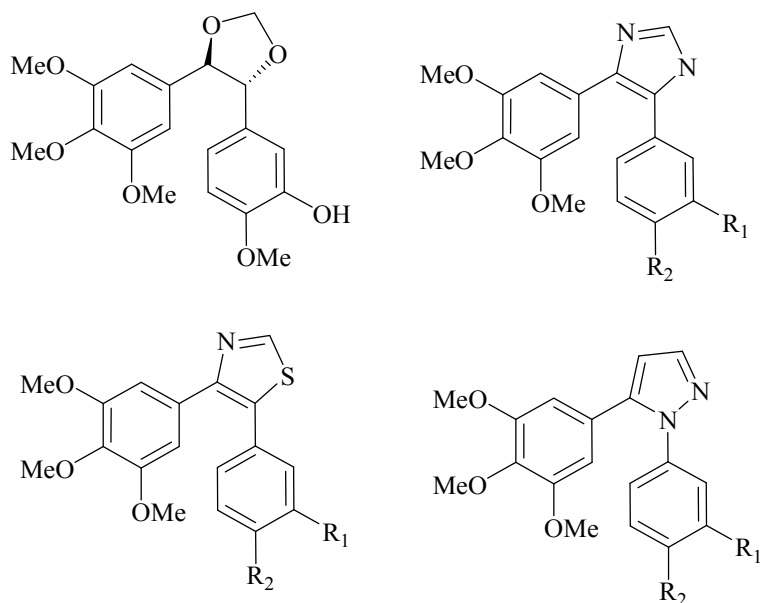
Комбретастины – антимитотические агенты, выделяемые из коры южно-африканского дерева *Combretum Caffrum*. Наиболее эффективным из них является комбретастин А-4 (схема 44), который обнаружил высокую цитотоксическую активность против широкого набора злокачественных опухолей человека, включающих множество лекарственно-устойчивых клеточных линий [154].

Схема 44



Однако использование самого комбретастина А-4 затруднено в силу лабильности цис-двойной связи, склонной к легкой перегруппировке в транс-форму с полной потерей цитотоксичности [154-156].

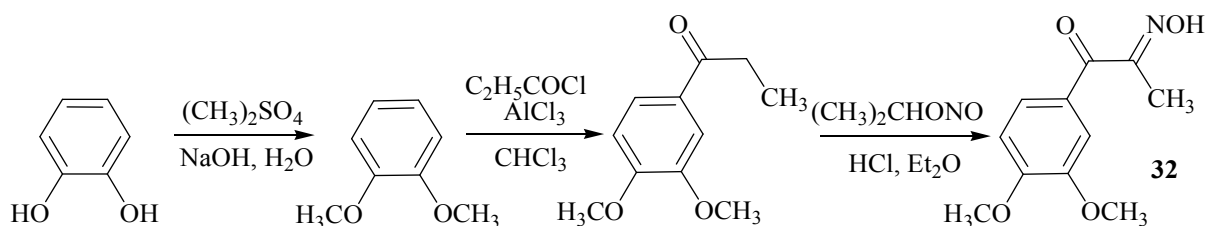
В последние годы ведущей тенденцией при поиске биологически активных аналогов комбретастина А-4 становится модификация его молекулы путем включения цис-олефинового мостика в гетероциклический фрагмент (схема 45). Так, осуществлен направленный синтез аналогов комбретастина А-4, включающих 5-членные азотистые гетероциклы (пиразол, имидазол, оксазол), которые показывают высокую противоопухолевую активность [155,156].



Несмотря на относительно высокую биологическую активность, производные диарилимидазолов исследованы явно недостаточно. Это связано с тем, что синтез указанных соединений, как правило, многостадийный, требует использования труднодоступных исходных веществ и специфических условий (металлорганические реагенты, абсолютные растворители) [154-157].

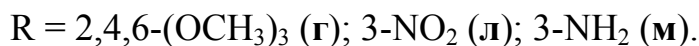
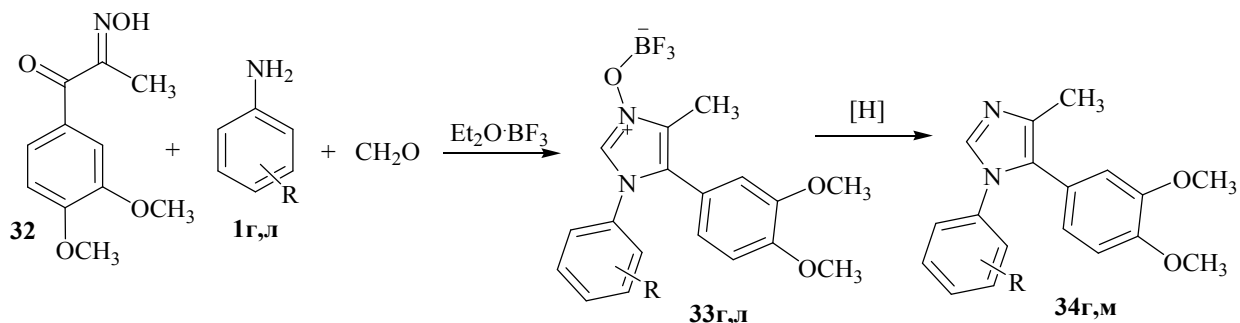
Анализ строения комбретастина А-4 и ряда его гетероциклических аналогов, описанных в литературе [154-157], показывает, что подавляющее большинство из них обладает общей структурной особенностью, а именно, они содержат в соседних положениях бензольные кольца с электронодонорными заместителями в положениях 3 и 4. Чаще всего в роли таких заместителей выступают метокси-, amino-, диэтиламино-, ациламино-группы.

Поэтому мы использовали в качестве оксимной компоненты, которая определяет природу заместителей в положениях 4 и 5, α -оксимино-3,4-диметоксипропиофенон **32**, полученный в три стадии, исходя из коммерчески доступного пирокатехина (схема 46).



В качестве аминной компоненты, которая определяет природу заместителя в первом положении имидазола, выбраны 2,4,6-триметоксианилин **1г** и 3-нитроанилин **1л**.

Проведение конденсации в стандартных условиях позволяет получить комплексы **33г** и **33л** с выходами соответственно 73% и 79%. Для восстановления производного **33л** использован формиат аммония, чтобы избежать возможного при восстановлении железом в уксусной кислоте ацилирования аминогруппы. Соединения **34г** и **34м** были получены с выходами соответственно 86% и 98%.



Таким образом, несмотря на наличие таких объёмных заместителей, как диметоксифенильная и триметоксифенильная группы в соседних положениях, суммарный выход соединений **34г** и **34м**, исходя из простых предшественников, составляет соответственно 63% и 77%.

Соединения **34г,м** переданы на биологические испытания в ФГУ МНИОНИ им. П.А. Герцена.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Коммерчески доступные исходные вещества и растворители использовались без дополнительной очистки (если не оговорено особо). Контроль за ходом реакций и колоночной хроматографией осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Элюенты – хлороформ, этилацетат, бензол, метанол и их смеси в различных соотношениях. В качестве проявителей использовались пары йода, раствор нингидрина (1% в CCl_4 -MeOH, 1:4), раствор перманганата калия (1% в воде), УФ-лампа. Колоночная хроматография осуществлялась на силикагеле 63-200 микрон (Merck) и окиси алюминия по Брокману II нейтральной. ИК спектры записаны на фурье-спектрофотометре Shimadzu IRAffinity-1 FTIR: твердые вещества в таблетках KBr, жидкости и вязкие масла в тонкой пленке. Элементный анализ выполнен на CHN analyzer 1108 (Carlo Erba). ЯМР ^1H и ^{13}C спектры записаны на спектрометре Bruker AM 300 (рабочая частота 300.1 МГц), в DMCO-d_6 и CDCl_3 . В качестве внутренних стандартов использовались остаточные сигналы растворителей и в некоторых случаях тетраметилсилан. Масс-спектры регистрировались на приборе LKB-2000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Рентгеноструктурный анализ производился на дифрактометре Bruker SMART-APEX-II.

1,3,5-Триметоксибензол. К смеси 63.2 мл (84.1 г, 0.65 моль) диметилсульфата и 90.0 г (0.65 моль) поташа в 80 мл ацетона прибавляют порциями 20.0 г (0.16 моль) флороглюцина и размешивают реакционную массу при кипении в течение 8 ч. Затем охлаждают до комнатной температуры, добавляют 500 мл воды и экстрагируют хлороформом (50 мл x 2). Экстракт промывают 10%-ным раствором Na_2CO_3 и сушат над б/в MgSO_4 . Хлороформ отгоняют в вакууме и из остатка методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент: хлороформ) выделяют продукт. Получают 19.1 г (72%) 1,3,5-триметоксибензола в виде белого порошка с т.пл. 49-51°C. Лит. т.пл. 51-52°C [158].

1,3,5-Триметокси-2-нитробензол. Смесь 15.0 г (89 ммоль) 1,3,5-триметоксибензола, 30 мл (55.1 г, 562 ммоль) 100%-ой серной кислоты и 45 мл ледяной уксусной кислоты охлаждают до 5°C и прикапывают к ней раствор 5.9 мл (8.3 г, 92 ммоль) 70%-ной азотной кислоты в 30 мл ледяной уксусной кислоты в течение 15 минут при температуре 5°C. По окончании прибавления азотной кислоты реакционную массу размешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную массу выливают в 250 мл ледяной воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают сначала 5%-ым раствором поташа, затем водой до нейтральной реакции фильтрата по универсальной индикаторной бумаге и сушат в вакуум-эксикаторе над гидроксидом калия. Получают 16.0 г (84%) 1,3,5-триметокси-2-нитробензола в виде слегка желтоватого порошка с т.пл. 146-148°C. Лит. т.пл. 152°C [159].

2,4,6-Триметоксанилин 1г [160]. Раствор 16.0 г (75 ммоль) 1,3,5-триметокси-2-нитробензола и 101.9 г (450 ммоль) дигидрата дихлорида олова в 190 мл этанола и 570 мл концентрированной соляной кислоты кипятят в течение 5 ч. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, выпавший в осадок гидрохлорида амина отфильтровывают, обрабатывают 100 мл 25%-го раствора гидроксида калия и экстрагируют 100 мл хлороформа. Экстракт сушат над б/в Na₂SO₄, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученный амин (в виде темного масла) очищают методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – хлороформ). Получают 11.1 г (81%) соединения **1г** в виде светло-жёлтой вязкой жидкости.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д. (J, Гц): 6.16 (с, 2H, H-Ar), 3.80 (с, 6H, OCH₃), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 3.48 (с, 2H, NH₂).

Метилловый эфир 4-аминобензойной кислоты 1н. Смесь 20.6 г (0.15 моль) 4-аминобензойной кислоты, 120 мл метанола и 8.1 мл (14.9 г, 0.15 моль) серной кислоты размешивают при кипении в течение 8 ч. Затем из реакционной массы отгоняют примерно 50 мл метанола и выливают на 150 г дробленого льда, нейтрализуют 25%-ным водным раствором аммиака до слабощелочной реакции и отфильтровывают продукт. Промывают на фильтре разбавленным

раствором аммиака, затем водой и сушат в вакуум-эксикаторе над едким кали. Получают 15.9 г (70%) соединения **1н** в виде белого порошка с т.пл. 110-111°C. Лит. т.пл. 112°C [161].

1,3,5-Трифенил-1,3,5-триазиан 3а. К раствору 10.6 мл (10.8 г, 116 ммоль) анилина **1а** в 100 мл этанола прибавляют 7.9 мл (8.7 г, 116 ммоль) 40%-го раствора формальдегида. Реакционную массу размешивают при кипении в течение 2 ч, затем охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 30 мл этанола и сушат на воздухе. Получают 7.7 г (63%) соединения **3а** в виде белого порошка с т.пл. 139-140°C. Лит. т.пл. 140°C [145].

1,3,5-Три(4-метилфенил)-1,3,5-триазиан 3к. К раствору 20.0 г (190 ммоль) п-толуидина **1к** в 120 мл этанола прибавляют 24.8 мл (27.3 г, 364 ммоль) 40%-го раствора формальдегида. Реакционную массу размешивают в течение 30 мин, затем выпавший осадок отфильтровывают, промывают 30 мл этанола и сушат на воздухе. Получают 18.2 г (82%) соединения **3к** в виде белого порошка с т.пл. 127-128°C. Лит. т.пл. 127-128°C [145].

1,3,5-Три(4-метоксифенил)-1,3,5-триазиан 3в. К раствору 20.0 г (163 ммоль) п-анизидина **1в** в 100 мл этанола прибавляют 11.1 мл (12.2 г, 163 ммоль) 40%-го раствора формальдегида. Реакционную массу размешивают при кипении в течение 2 ч, затем охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 30 мл этанола и сушат на воздухе. Получают 17.2 г (78%) соединения **3в** в виде белого порошка с т.пл. 128-129°C. Лит. т.пл. 132°C [145].

1,3,5-Три(3-хлорфенил)-1,3,5-триазиан 3е. К раствору 25.5 мл (30.6 г, 238 ммоль) 3-хлоранилина в 100 мл этанола прибавляют 16.5 мл (18.0 г, 240 ммоль) 40%-го раствора формальдегида. Реакционную массу размешивают при кипении в течение 2 ч. Затем реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают 20 мл этанола. Получают 19.3 г (58 %) соединения **3е** с т.пл. 172–174°C.

N,N-бис(4-нитрофенил)метандиамин 6. К раствору 15,0 г (109 ммоль) 4-нитроанилина в 100 мл этанола прибавляют 7.5 мл (8.2 г, 109 ммоль) 40%-го

раствора формальдегида. Реакционную массу размешивают при кипении в течение 4 ч. Затем реакционную массу охлаждают, выпавший осадок продукта отфильтровывают, промывают 10 мл этанола и сушат. Получают 4.4 г (56 %) соединения **6** т.пл. 231-232°C. Лит. т.пл. 232°C [145].

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6) δ , м.д. (J , Гц): 8.02 (д, $J = 9.2$, 4H, H-Ar), 7.93 (т, $J = 5.6$, 2H, NH), 6.80 (д, $J = 9.2$, 4H, H-Ar), 4.70 (т, $J = 5.6$, 2H, CH_2).

Комплексы трифторида бора с N-оксидами 1-арил-4,5-диметил-1H-имидазолов 4а-з.

Способ А. К раствору 1.0 г (10 ммоль) монооксима 2,3-бутандиона **2** в 10 мл ледяной AsOH добавляют 1.4 мл (1.6 г, 11 ммоль) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (в случае 3-аминопиридина **1з** – 3.1 мл (3.6 г, 25 ммоль)), 0.7 мл (0.8 г, 10 ммоль) 40% формалина, затем 10 ммоль ариламина **1**. Реакционную массу перемешивают при 50–55°C в течение 4 ч. Уксусную кислоту отгоняют при пониженном давлении, из остатка методом колоночной хроматографии выделяют продукт **4** (силикагель, элюент $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$, 100:1).

Способ Б. К раствору 1.0 г (10 ммоль) монооксима 2,3-бутандиона **2** в 10 мл CHCl_3 добавляют при перемешивании 1.4 мл (1.6 г, 11 ммоль) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, затем 10 ммоль N-арилметиленамина **3**. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Хлороформ отгоняют при пониженном давлении, из остатка методом колоночной хроматографии выделяют продукт **4** (силикагель, элюент $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$, 100:1).

1-Арил-4,5-диметил-1H-имидазолы 6а-е,з,и. К раствору 10 ммоль **4** в 35 мл ледяной AsOH прибавляют 8.4 г (150 ммоль) порошкообразного железа. Реакционную смесь перемешивают при кипячении в течение 2 ч. Затем охлаждают, выливают в 70 мл воды, железный шлам отфильтровывают, фильтрат экстрагируют CHCl_3 (50 мл). Экстракт промывают 5% раствором K_2CO_3 до слабощелочной реакции водного слоя. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором NaCl , сушат над Na_2SO_4 , затем фильтруют, хлороформ отгоняют при пониженном давлении. Из остатка методом

колоночной хроматографии выделяют продукт **6** (силикагель, элюент CHCl_3 – MeOH , 100:1).

N-Оксид 4,5-диметил-1-(4-нитрофенил)имидазола 7ж. Раствор 1.0 г (3.3 ммоль) соединения **4ж** в 5 мл ДМФА нагревают при температуре 100°C в течение 25 мин. Охлаждают, выпавший продукт отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 0.5 г (61%). Светло-жёлтый порошок с т.пл. $172\text{--}174^\circ\text{C}$ (с разл.).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д. (J , Гц): 8.65 (с, 1H, H-Im), 8.37 (д, $J = 8.8$, 2H, H-Ar), 7.78 (д, $J = 8.8$, 2H, H-Ar), 2.19 (с, 3H, CH_3), 2.08 (с, 3H, CH_3). Масс-спектр m/z (I , %): 233 $[\text{M}]^+$ (93), 217 $[\text{M-O}]^+$ (100), 216 $[\text{M-OH}]^+$ (89). Найдено, %: C 56.59; H 4.71; N 17.55. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 56.65; H 4.75; N 18.02.

N-Оксид 4,5-диметил-1-(4-метоксифенил)имидазола 7в. К раствору 4.7 г (21 ммоль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 25 мл конц. соляной кислоты добавляют раствор 1.0 г (3.5 ммоль) соединения **4в** в 25 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивают при кипячении в течение 7 ч, охлаждают и подщелачивают концентрированным водным раствором KOH до pH 9–10. Выпавший осадок отфильтровывают, содержащийся в фильтрате продукт экстрагируют 100 мл CHCl_3 . Экстракт упаривают, следы воды и этанола убирают азеотропной отгонкой с 10 мл бензола. Выход 0.7 г (92%). Белый порошок с т. пл. $90\text{--}94^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д. (J , Гц): 8.35 (с, 1H, H-Im), 7.38 (д, $J = 8.8$, 2H, H-Ar), 7.14 (д, $J = 8.8$, 2H, H-Ar), 3.81 (с, 3H, OCH_3), 2.05 (с, 3H, CH_3), 2.04 (с, 3H, CH_3). Масс-спектр m/z (I , %): 218 $[\text{M}]^+$ (100), 202 $[\text{M-O}]^+$ (18), 201 $[\text{M-OH}]^+$ (26). Найдено, %: C 66.00; H 6.40; N 12.79. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 66.04; H 6.47; N 12.84.

Пентан-2,3,4-трион 3-оксим 8. К 850 мл 7%-ной серной кислоты, охлажденной до $15\text{--}16^\circ\text{C}$, при перемешивании прибавляют 85.0 г (850 ммоль) пентан-2,4-диона, затем добавляют по каплям раствор 58.7 г (850 ммоль) нитрита натрия в 255 мл воды, поддерживая температуру реакционной массы $15\text{--}16^\circ\text{C}$. После прибавления всего раствора нитрита натрия реакционную массу

перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем экстрагируют этилацетатом (150 мл $\times$ 3), экстракт промывают водой, сушат над б/в Na_2SO_4 . Растворитель отгоняют при пониженном давлении и получают 94.0 г (86%) соединения **8** с т.пл. 71-73°C. Лит. т.пл. 75°C [162].

Комплексы трифторида бора с N-оксидами 1-арил-4-ацетил-5-метил-1H-имидазолов 9а,в,г,к,л.

Метод А. Смесь 2.0 г (16 ммоль) оксима **8**, 2.1 мл (2.4 г, 17 ммоль) эфирата трифторида бора, 3.0 мл (3.3 г, 31 ммоль) 40%-го раствора формальдегида и 16 ммоль ариламина **1** в 20 мл изопропилового спирта перемешивают при 45-50°C в течение 4 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, и остаток обрабатывают водой. Получающуюся суспензию фильтруют, осадок промывают водой и сушат при пониженном давлении над гидроксидом калия, получая соответствующий продукт **9**. При необходимости он может быть перекристаллизован из подходящего растворителя (табл. 5 на стр. 74).

Метод Б. Смесь 3.7 г (29 ммоль) оксима **8**, 3.9 мл (4.5 г, 32 ммоль) эфирата трифторида бора и 29 ммоль 1,3,5-триарил-1,3,5-триазирана **3** в 50 мл изопропилового спирта перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают изопропиловым спиртом, получая соответствующий продукт **9**. При необходимости он может быть перекристаллизован из подходящего растворителя (табл. 5 на стр. 74).

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1-фенил-4-ацетил-5-метил-1H-имидазола 9а. Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6) δ , м.д.: 188.9, 134.3, 133.1, 132.5, 130.9, 130.0, 129.3, 128.1, 126.8, 29.9, 10.4. Масс-спектр m/z (I , %): 265 $[\text{M-F}]^+$ (3), 216 $[\text{M-BF}_3]^+$ (17), 49 $[\text{BF}_2]^+$ (25). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3124, 3066, 1683, 1386, 1273, 1138, 1095, 920, 833, 765, 696, 603, 588, 517.

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1-(4-метилфенил)-4-ацетил-5-метил-1H-имидазола 9к. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д. (J , Гц): 8.34 (с, 1H, H-Im), 7.32 (д, $J = 8.1$, 2H, H-Ar), 7.16 (д, $J = 7.4$, 2H, H-Ar), 2.68 (с, 3H, CH_3), 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.33 (с, 3H, CH_3); ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6) δ , м.д.: 188.9, 140.9, 134.3, 133.1, 132.5, 130.4, 129.9, 129.8, 127.9, 126.5, 29.9, 20.7, 10.4. Масс-спектр m/z (I ,

%) : 279 $[M-F]^+$ (8), 230 $[M-BF_3]^+$ (32), 49 $[BF_2]^+$ (22). ИК (KBr) $\nu_{\max}$, см^{-1} : 3138, 3074, 1683, 1578, 1512, 1389, 1159, 925, 824, 793, 677, 633, 613, 586, 523.

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1-(4-метоксифенил)-4-ацетил-5-метил-1H-имидазола 9в. ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д. (J , Гц): 8.44 (с, 1H, H-Im), 7.30 (д, $J = 8.8$, 2H, H-Ar), 7.09 (д, $J = 8.8$, 2H, H-Ar), 3.89 (с, 3H, OCH_3), 2.75 (с, 3H, CH_3), 2.42 (с, 3H, CH_3); ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6) δ , м.д.: 188.8, 160.8, 134.6, 133.1, 132.2, 128.2, 126.4, 125.0, 115.0, 55.7, 29.9, 10.3. Масс-спектр m/z (I , %): 295 $[M-F]^+$ (3), 246 $[M-BF_3]^+$ (39), 49 $[BF_2]^+$ (70). ИК (KBr) $\nu_{\max}$, см^{-1} : 3117, 3049, 1683, 1514, 1394, 1257, 831, 806, 660, 650, 615, 577, 529.

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1-(2,4,6-триметоксифенил)-4-ацетил-5-метил-1H-имидазола 9г. ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д. (J , Гц): 8.18 (с, 1H, H-Im), 6.24 (с, 2H, H-Ar), 3.89 (с, 3H, OCH_3), 3.80 (с, 6H, OCH_3), 2.79 (с, 3H, CH_3), 2.27 (с, 3H, CH_3); ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6) δ , м.д.: 189.0, 163.5, 156.5, 136.0, 135.3, 133.8, 129.3, 128.6, 91.9, 57.0, 56.4, 30.3, 9.9. Масс-спектр m/z (I , %): 355 $[M-F]^+$ (3), 306 $[M-BF_3]^+$ (20), 49 $[BF_2]^+$ (10). ИК (KBr) $\nu_{\max}$, см^{-1} : 3163, 2992, 2951, 2848, 1683, 1512, 1387, 829, 746, 621, 586, 482.

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1-(3-нитрофенил)-4-ацетил-5-метил-1H-имидазола 9л. ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6) δ , м.д.: 188.8, 148.3, 134.8, 133.6, 133.4, 131.4, 126.5, 125.7, 122.8, 29.9, 10.4. Масс-спектр m/z (I , %): 310 $[M-F]^+$ (2), 261 $[M-BF_3]^+$ (27), 49 $[BF_2]^+$ (26). ИК (KBr) $\nu_{\max}$, см^{-1} : 3175, 1693, 1587, 1357, 825, 810, 754, 743, 727, 685, 646, 631, 602, 586, 527.

1-(4-метоксифенил)-4-ацетил-5-метил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он. Т.пл. 236-240 °С; ЯМР ^1H (DMSO-d_6) δ , м.д. (J , Гц): 10.55 (с, 1H, NH), 7.24 (д, $J = 8.8$, 2H, H-Ar), 7.04 (д, $J = 8.1$, 2H, H-Ar), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 2.31 (с, 3H, CH_3), 2.17 (с, 3H, CH_3); ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6) δ , м.д.: 186.5, 159.0, 151.8, 130.5, 129.3, 126.3, 118.8, 114.4, 55.4, 28.1, 11.4. Масс-спектр m/z (I , %): 246 $[M]^+$ (27), 231 $[M-\text{CH}_3]^+$ (3). ИК (KBr) $\nu_{\max}$, см^{-1} : 3300-2900 (ш), 1654-1685 (ш), 1170, 1070, 821, 797, 754, 619, 590, 528, 467. Вычислено, %: C 63.40, H 5.73, N 11.38. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Найдено, %: C 63.43, H 5.70, N 11.41.

1-Арил-4-ацетил-5-метил-1Н-имидазолы 10а,в,г,к,м.

Метод А. Смесь 7 ммоль соединения **9** и 3.9 г (70 ммоль) порошкообразного железа в 30 мл ледяной уксусной кислоты размешивают при кипении в течение 2.5 ч. Затем реакционную массу охлаждают, выливают в 60 мл воды и экстрагируют хлороформом (15 мл × 3). Экстракт промывают последовательно 50 мл 10%-го раствора NaHCO₃, 50 мл 10%-го раствора NaCl и сушат над б/в MgSO₄. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и из остатка методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент: хлороформ) выделяют соответствующий продукт **10**.

Метод Б. Смесь 2.0 г (16 ммоль) оксима **8**, 2.2 мл (2.6 г, 18 ммоль) эфирата трифторида бора, 2.4 мл (2.6 г, 24 ммоль) 40%-го раствора формальдегида и 16 ммоль амина **1** в 30 мл изопропилового спирта перемешивают при 45-50°C в течение 4 ч. Затем в реакционную массу добавляют 15.0 г (240 ммоль) формиата аммония и 0.5 г 10% Pd/C и размешивают при кипении еще 3 ч. После чего реакционную массу охлаждают, профильтровывают от катализатора, фильтрат разбавляют 100 мл воды и экстрагируют хлороформом (20 мл × 3). Экстракт промывают 50 мл 10%-го раствора NaCl и сушат над б/в MgSO₄. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и из остатка методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент: хлороформ) выделяют соответствующий продукт **10**.

1-Фенил-4-ацетил-5-метил-1Н-имидазол 10а. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 195.4, 137.2, 135.4, 134.8, 134.0, 129.4, 128.8, 125.5, 27.0, 10.3. Масс-спектр m/z (I, %): 200 [M]⁺ (87), 185 [M-CH₃]⁺ (99). ИК (KBr) ν_{max}, см⁻¹: 3101, 3055, 1680, 1597, 1253, 1182, 1070, 926, 777, 702, 658, 631, 611, 565, 494.

1-(4-Метилфенил)-4-ацетил-5-метил-1Н-имидазол 10к. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 195.9, 139.3, 137.4, 135.7, 134.6, 132.5, 130.2, 125.6, 27.3, 21.0, 10.5. Масс-спектр m/z (I, %): 214 [M]⁺ (68), 199 [M-CH₃]⁺ (100). ИК (KBr) ν_{max}, см⁻¹: 3107, 2920, 1694, 1548, 1255, 1175, 930, 822, 675, 660, 631, 561, 501.

1-(4-Метоксифенил)-4-ацетил-5-метил-1Н-имидазол 10в. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 195.9, 160.0, 137.3, 135.9, 134.8, 127.8, 127.2, 114.8, 55.5,

27.4, 10.5. Масс-спектр m/z (I , %): 230 $[M]^+$ (63), 215 $[M-CH_3]^+$ (100). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3107, 1662, 1375, 1362, 1305, 1066, 1030, 928, 831, 673, 660, 627, 563, 513.

1-(2,4,6-Триметоксифенил)-4-ацетил-5-метил-1Н-имидазол 10г. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.: 195.9, 162.0, 156.7, 137.4, 136.9, 136.5, 105.5, 90.7, 55.9, 55.6, 27.3, 9.9. Масс-спектр m/z (I , %): 290 $[M]^+$ (54), 275 $[M-CH_3]^+$ (100). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3123, 3015, 2970, 2943, 2845, 1658, 1130, 1070, 947, 926, 814, 683, 640, 474.

1-(3-Аминофенил)-4-ацетил-5-метил-1Н-имидазол 10м. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.: 196.0, 148.1, 137.2, 135.7, 134.6, 130.2, 115.2, 114.8, 111.6, 27.3, 10.6. Масс-спектр m/z (I , %): 215 $[M]^+$ (72), 200 $[M-CH_3]^+$ (100). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3408, 3392, 3313, 3200, 3103, 1662, 1610, 1379, 1366, 1286, 1230, 934, 791, 779.

5,5-Диметилциклогексан-1,2,3-трион 2-оксим 11 [163]. К смеси 50.0 г (0.36 моль) 5,5-диметил-1,3-циклогександиона и 138 мл (0.36 моль) 13%-го раствора КОН при перемешивании добавляют 24.6 г (0.36 моль) $NaNO_2$. Полученную суспензию охлаждают до 0°C. Затем по каплям добавляют 212 мл (0.36 моль) 15%-го раствора H_2SO_4 , поддерживая температуру в интервале 0-10°C. Реакционную массу перемешивают при этой температуре в течение 0.5 ч, выпавший осадок быстро отфильтровывают, хорошо отжимают и сушат в вакуум-эксикаторе над щелочью. Получают 58.8 г (97 %) соединения **11** в виде желтого порошка с т.пл. 85-88°C. Лит. т.пл. 87°C [163].

6,6-Диметил-1-арил-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-бензимидазол-4-оны 12а,в,н. Смесь 3.0 г (18 ммоль) оксима **11**, 2.5 мл (2.9 г, 20 ммоль) эфира трифторида бора, 2.0 мл (2.2 г, 29 ммоль) 40%-го раствора формальдегида и 18 ммоль ариламина **1** в 50 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем добавляют 5.0 г (90 ммоль) порошкообразного железа и реакционную массу размешивают при кипении 2.5 ч. Затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в 150 мл воды, экстрагируют хлороформом (25 мл $\times$ 4). Экстракт промывают последовательно

50 мл 10%-го раствора NaHCO_3 , 50 мл 10%-го раствора NaCl и сушат над б/в MgSO_4 . Растворитель отгоняют при пониженном давлении и из остатка методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент: хлороформ) выделяют соответствующий продукт **12**.

6,6-Диметил-1-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-бензимидазол-4-он 12а.

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 191.1, 142.3, 138.7, 136.1, 135.1, 130.0, 129.0, 124.5, 52.1, 35.8, 35.6, 28.5. Масс-спектр m/z (I , %): 240 $[\text{M}]^+$ (25), 225 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (3). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3045, 2956, 2924, 1662, 1597, 1504, 1390, 1180, 1107, 1059, 964, 777, 767, 624, 521.

6,6-Диметил-1-(4-метоксифенил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-бензимидазол-4-он 12в. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 191.1, 159.9, 152.5, 142.7, 139.4, 138.9, 135.7, 127.8, 125.9, 118.4, 115.0, 55.6, 52.1, 35.9, 35.7, 35.4, 28.4, 28.3. Масс-спектр m/z (I , %): 270 $[\text{M}]^+$ (80), 255 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (10). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3118, 2966, 2953, 1666, 1514, 1394, 1248, 1177, 1034, 964, 847, 667, 646, 586, 534.

6,6-Диметил-1-(4-метоксикарбонилфенил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-бензимидазол-4-он 12н. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 191.1, 165.7, 141.9, 138.9, 138.5, 136.7, 131.5, 130.6, 124.2, 52.6, 52.1, 35.9, 28.5. Масс-спектр m/z (I , %): 298 $[\text{M}]^+$ (47), 283 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (1). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3053, 2951, 1716, 1674, 1606, 1437, 1278, 1101, 964, 870, 775, 702, 629, 586, 505.

Комплексы трифторида бора с N-оксидами 1-арил-7-гидроксиимино-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-бензимидазолов 14а,в,н. Смесь 1.0 г (6.4 ммоль) оксима **13**, 1.7 мл (1.9 г, 13.5 ммоль) эфирата трифторида бора, 0.5 мл (0.7 г, 7.3 ммоль) 40%-го раствора формальдегида и 6.4 ммоль ариламина **1** в 10 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре 20 ч. Выпадающий осадок отфильтровывают и промывают 5 мл ледяной уксусной кислоты и 5 мл диэтилового эфира. Получают соответствующий продукт **14**. В случае производного **14в**, растворитель отгоняют при пониженном давлении, и остаток обрабатывают водой.

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1-фенил-7-гидроксиимино-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-бензимидазола 14а. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.:

145.2, 135.4, 134.2, 133.4, 130.1, 129.2, 126.7, 121.4, 22.3, 20.2, 18.9. Масс-спектр m/z (I , %): 243 $[M-BF_3]^+$ (5), 227 $[M-BF_3-O]^+$ (17), 49 $[BF_2]^+$ (47). ИК (KBr) $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 3489, 3143, 1494, 1155, 941, 903, 821, 770, 696, 611, 526, 486.

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1-(4-метоксифенил)-7-гидроксиимино-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензимидазола 14в. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6) δ , м.д.: 160.1, 145.2, 134.2, 133.1, 128.0, 127.5, 121.5, 114.1, 55.6, 22.2, 20.2, 18.8. Масс-спектр m/z (I , %): 257 $[M-BF_3]^+$ (31), 241 $[M-BF_3-O]^+$ (15), 49 $[BF_2]^+$ (95). ИК (KBr) $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 3502, 3292 (ш), 3142, 3115, 1514, 1255, 900, 835, 827, 621, 600, 538.

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1-(метоксикарбонилфенил)-7-гидроксиимино-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензимидазола 14н. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6) δ , м.д.: 165.5, 145.1, 139.1, 134.2, 133.6, 132.9, 131.1, 130.0, 127.4, 121.4, 52.7, 22.3, 21.1, 20.2, 18.9. Масс-спектр m/z (I , %): 285 $[M-BF_3-O]^+$ (22), 49 $[BF_2]^+$ (98). ИК (KBr) $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 3497, 3143, 1732, 1282, 947, 901, 864, 818, 773, 696, 617, 532.

3-Арил-3,5,6,7-тетрагидро-4H-бензимидазол-4-оны 15а,в,н. Смесь 5 ммоль соединения **14** и 2.0 г (35 ммоль) порошкообразного железа в 30 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при кипении 7 ч. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и выливают в 100 мл воды, экстрагируют хлороформом (25 мл $\times$ 3). Экстракт промывают последовательно 50 мл 10%-го раствора NaHCO_3 и 50 мл воды. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, и остаток растворяют в 30 мл этанола и кипятят с 2 г активированного угля 0.5 ч. Затем профильтровывают и концентрируют при уменьшенном давлении, получая соответствующий хроматографически чистый продукт **15**.

3-Фенил-3,5,6,7-тетрагидро-4H-бензимидазол-4-он 15а. ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 187.9, 135.8, 128.9, 128.6, 125.5, 125.2, 39.0, 24.9, 23.6. Масс-спектр m/z (I , %): 212 $[M]^+$ (62), 184 $[M-\text{CO}]^+$ (35). ИК (KBr) $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 3090, 3055, 2945, 1666 (ш), 1068, 1011, 899, 764, 746, 692, 598, 557, 511, 430.

3-(4-Метоксифенил)-3,5,6,7-тетрагидро-4Н-бензимидазол-4-он 15в.

ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 188.2, 159.7, 142.2, 128.9, 126.6, 125.8, 114.1, 55.5, 39.1, 25.2, 23.8. Масс-спектр m/z (I , %): 242 $[\text{M}]^+$ (86), 214 $[\text{M}-\text{CO}]^+$ (15). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3092, 1645 (ш), 1516, 1390, 1253, 1223, 1032, 1016, 837, 661, 631, 590, 567, 525, 426.

3-(4-Метоксикарбонилфенил)-3,5,6,7-тетрагидро-4Н-бензимидазол-4-он 15н. ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 188.1, 165.9, 141.8, 139.6, 130.4, 130.2, 125.5, 125.1, 52.3, 39.1, 25.2, 23.6. Масс-спектр m/z (I , %): 270 $[\text{M}]^+$ (83), 242 $[\text{M}-\text{CO}]^+$ (26). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3097, 2953, 1732 (ш), 1386, 1282 (br), 1012, 897, 862, 771, 700, 613, 601, 561, 518, 434.

Н-фениламид 2-гидроксиимино-3-оксомасляной кислоты 18. В 20 мл горячей уксусной кислоты растворяют 10.0 г (56 ммоль) ацетоацетанилида. Затем раствор охлаждают до 0°C и прибавляют к нему по каплям раствор 3.9 г (57 ммоль) NaNO_2 в 10 мл воды, поддерживая температуру реакционной массы 10-15 $^\circ\text{C}$. После чего реакционную массу перемешивают еще в течение 0.5 ч при 10-15 $^\circ\text{C}$. Затем добавляют 25 мл воды, отфильтровывают выпавший осадок и промывают его водой. Получают 8.2 г (71%) соединения **18** с т.пл. 94-97 $^\circ\text{C}$ (из воды). Лит. т.пл. 70-72 $^\circ\text{C}$ [164].

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д. (J , Гц): 12.83 (с, 1H, NOH), 10.31 (с, 1H, NH), 7.59 (д, $J = 8.0$, 2H, H-Ar), 7.33 (т, $J = 7.7$, 2H, H-Ar), 7.09 (т, $J = 7.3$, 1H, H-Ar), 2.36 (с, 3H, CH_3).

Н-оксиды 1-арил-4-(N-фенилкарбамоил)-5-метил-1Н-имидазолов 19а,д,к,о. К раствору 2.0 г (10 ммоль) оксима **18** в 30 мл изопропилового спирта добавляют 1.4 мл (1.6 г; 11 ммоль) эфирата трехфтористого бора, 1.4 мл (1.5 г; 20 ммоль) 40%-го раствора формальдегида и 10 ммоль ариламина **1**. Реакционную массу размешивают 4 часа при 45-50 $^\circ\text{C}$. Изопропиловый спирт отгоняют при пониженном давлении, остаток обрабатывают водой, получившуюся суспензию отфильтровывают, осадок промывают водой и сушат в вакуум-эксикаторе над щелочью. Получают соответствующий продукт **19** в виде бесцветного порошка.

N-оксид 1-фенил-4-(N-фенилкарбамоил)-5-метил-1H-имидазола 19а.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д. (J , Гц): 12.92 (с, 1H, NH), 8.05 (с, 1H, H-Im), 7.72 (д, $J = 8.1$, 2H, H-Ar), 7.54-7.53 (м, 3H, H-Ar), 7.35-7.30 (м, 4H, H-Ar), 7.12-7.07 (м, 1H, H-Ar), 2.56 (с, 3H, CH_3). Масс-спектр m/z (I , %): $[\text{M}]^{++}$ (100), 277 $[\text{M}-\text{O}]^+$ (32).

N-оксид 1-(3-фторфенил)-4-(N-фенилкарбамоил)-5-метил-1H-имидазола 19д. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д. (J , Гц): 12.63 (с, 1H, NH), 8.18 (с, 1H, H-Im), 7.68-7.66 (м, 2H, H-Ar), 7.51-7.49 (м, 1H, H-Ar), 7.33-7.25 (м, 3H, H-Ar), 7.15-7.09 (м, 3H, H-Ar), 2.56 (с, 3H, CH_3). Масс-спектр m/z (I , %): 311 $[\text{M}]^{++}$ (95), 295 $[\text{M}-\text{O}]^+$ (35).

N-оксид 1-(4-метилфенил)-4-(N-фенилкарбамоил)-5-метил-1H-имидазола 19к. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д. (J , Гц): 9.76 (с, 1H, NH), 8.49 (с, 1H, H-Im), 7.67 (д, $J = 8.1$, 2H, H-Ar), 7.41-7.34 (м, 4H, H-Ar), 7.26 (д, $J = 8.1$, 2H, H-Ar), 7.20-7.15 (м, 1H, H-Ar), 2.56 (с, 3H, CH_3), 2.48 (с, 3H, CH_3). Масс-спектр m/z (I , %): 307 $[\text{M}]^{++}$ (51), 291 $[\text{M}-\text{O}]^+$ (30).

N-оксид 1-(2-метил-5-нитрофенил)-4-(N-фенилкарбамоил)-5-метил-1H-имидазола 19о. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д. (J , Гц): 11.97 (с, 1H, NH), 8.35-8.19 (м, 3H, H-Im, H-Ar), 7.62 (с, 3H, H-Ar), 7.32 (с, 2H, H-Ar), 7.13 (с, 1H, H-Ar), 2.39 (с, 3H, CH_3), 2.19 (с, 3H, CH_3). Масс-спектр m/z (I , %): 352 $[\text{M}]^{++}$ (39), 336 $[\text{M}-\text{O}]^+$ (34).

1-Арил-4-(N-фенилкарбамоил)-5-метил-1H-имидазолы 20а,д,к,м

К раствору 2.0 г (6 ммоль) соединения **19** в 30 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют 4.6 г (83 ммоль) порошкообразного железа и реакционную массу перемешивают при кипении 2 часа. Затем реакционную массу охлаждают, выливают в 60 мл воды и экстрагируют хлороформом (20 мл $\times$ 3). Экстракт промывают 10%-ым раствором поташа до pH = 7-9 водного слоя по универсальной индикаторной бумаге. Органический слой сушат над б/в Na_2SO_4 . Хлороформ отгоняют в вакууме, из остатка методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент: хлороформ-метанол 50:1) выделяют соответствующий продукт **20**.

1-Фенил-4-(N-фенилкарбамоил)-5-метил-1H-имидазол 20а. Масс-спектр m/z (I , %): 277 $[M]^{++}$ (71), 185 $[M-NHPh]^+$ (100).

1-(3-Фторфенил)-4-(N-фенилкарбамоил)-5-метил-1H-имидазол 20д. Масс-спектр m/z (I , %): 295 $[M]^{++}$ (57), 203 $[M-NHPh]^+$ (100).

1-(4-Метилфенил)-4-(N-фенилкарбамоил)-5-метил-1H-имидазол 20к. Масс-спектр m/z (I , %): 291 $[M]^{++}$ (39), 199 $[M-NHPh]^+$ (100).

1-(2-Метил-5-аминофенил)-4-(N-фенилкарбамоил)-5-метил-1H-имидазол 20м. Масс-спектр m/z (I , %): 306 $[M]^{++}$ (20), 214 $[M-NHPh]^+$ (100).

N-(4-метилфенил)сульфонилпиперазин 21. К раствору 10.3 г (0.12 моль) пиперазина и 18 мл (13.1 г, 0.13 моль) триэтиламина в 100 мл бензола при 40-45°C при интенсивном перемешивании прикапывают раствор 4.6 г (0.024 моль) тозилхлорида в 100 мл бензола в течение 1 ч. После чего реакционную массу размешивают при 40-45°C еще 1 ч. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают осадок гидрохлорида триэтиламина. Из фильтрата при пониженном давлении отгоняют бензол, а затем из остатка при 70-75°C в вакууме водоструйного насоса возгоняют избыточный пиперазин. Остаток перекристаллизовывают из смеси бензол-петролейный эфир (1:1) и получают 4.7 г (82 %) соединения **21** в виде белого порошка с т.пл. 106-107°C. Лит. т.пл. 108.5-109.5°C [165].

1-(4-Тозилпиперазин-1-ил)бутан-1,3-дион 22. Нагревают до 170°C 2.5 мл (2.5 г, 19 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты и прибавляют к нему порциями 4.0 г (17 ммоль) соединения **21** в течение 0.5 ч. Затем реакционную массу выдерживают при 150-160°C еще 2 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры, при этом она затвердевает. Продукт выделяют методом колоночной хроматографии (силикагель, хлороформ). Получают 2.7 г (50%) соединения **22** в виде белого порошка с т.пл. 140-141°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 7.62 (д, J = 8.1, 2H, H-Ar), 7.45 (д, J = 8.1, 2H, H-Ar), 3.59 (с, 2H, CH₂), 3.55-3.52 (м, 2H, пиперазин), 3.42-3.39 (м, 2H, пиперазин), 2.88-2.85 (м, 4H, пиперазин), 2.41 (с, 3H, CH₃), 2.09 (с, 3H,

CH₃). Масс-спектр m/z (I , %) = 324 [M]⁺ (2), [M-SO₂C₆H₄CH₃]⁺ (45), [CH₃COCH₂CO]⁺ (100).

2-(Гидроксиимино)-1-(4-тозилпиперазин-1-ил)бутан-1,3-дион 23.

Растворяют в 5 мл ледяной уксусной кислоты 2.3 г (7.1 ммоль) соединения **23**, затем к этому раствору в течение 5-10 минут прикапывают раствор 0.5 г (7.2 ммоль) NaNO₂ в 5 мл воды. Затем реакционную массу размешивают еще 1 ч при комнатной температуре. После чего разбавляют 15 мл воды, отфильтровывают выпавший продукт, промывают водой, сушат в вакуум-эксикаторе над щелочью. Получают 2.0 г (80%) соединения **23** в виде белого порошка с т.пл. 223-225°C (с разл.).

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ, м.д. (J , Гц): 12.83 (уш. с, 1H, NOH), 7.62 (д, J = 8.1, 2H, H-Ar), 7.46 (д, J = 7.8, 2H, H-Ar), 3.75-3.49 (м, 2H, CH₂), 3.37-3.15 (м, 2H, CH₂), 3.04-2.67 (м, 4H, CH₂), 2.42 (с, 3H, CH₃), 2.31 (с, 3H, CH₃). Масс-спектр m/z (I , %): 353 [M]⁺ (8).

N-фениламид 2-(гидроксиимино)-3-оксо-3-фенилпропионовой кислоты 24. К раствору 5.0 г (0.02 моль) анилида бензоилуксусной кислоты в 20 мл уксусной кислоты прикапывают при перемешивании раствор 1.5 г (0.02 моль) нитрита натрия в 3 мл воды при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляют 10 мл холодной воды, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакуум-эксикаторе над щелочью. Получают 5.2 г (93%) соединения **24** в виде белого порошка с т.пл. 168-170°C.

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ, м.д. (J , Гц): 12.57 (с, 1H, NOH), 10.31 (с, 1H, NH), 7.98-7.11 (м, 10H, H-Ph, H-Ph'). Масс-спектр m/z (I , %): 268 [M]⁺ (73), 105 [PhCO]⁺ (100), 77 [Ph]⁺ (83).

Взаимодействие натриевой соли 2-изонитрозо-4'-бромацетофенона с эфиром трифторида бора. К раствору 1.0 г (4.4 ммоль) 2-изонитрозо-4'-бромацетофенона в 20 мл абсолютированного бензола прибавляют 0.1 г (4.4 ммоль) NaN. Реакционную массу размешивают 0.5 ч и прибавляют 0.67 г (4.7 ммоль) эфира трифторида бора. Через 0.5 ч образовавшуюся суспензию профильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме, остаток

обрабатывают гексаном и получают 0.6 г (50%) соединения **25** в виде белого порошка с т.пл. 224–226°C (с разл.).

Масс-спектр m/z (I , %): 200 (^{79}Br), 202 (^{81}Br) $[\text{M}-\text{BF}_2]^+$ (100, 98), 183 (^{79}Br), 185 (^{81}Br) $[\text{M}-\text{BF}_2-\text{OH}]^+$ (80, 79), 153 (^{79}Br), 155 (^{81}Br) $[\text{M}-\text{BF}_2-\text{OH}-\text{CO}]^+$ (33, 32), 49 $[\text{BF}_2]^+$ (100). Найдено, %: С 31.18; Н 1.95. $\text{C}_{17}\text{H}_5\text{BBrF}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 31.28; Н 1.87.

Изопропилнитрит был получен по общей для всех алкилнитритов процедуре, описанной, например, в [166]. **Пропиофенон** получен ацилированием бензола пропионилхлоридом согласно [167].

1-фенилпропан-1,2-дион 2-оксим 26. Через раствор 19.7 г (0.15 моль) пропиофенона в 100 мл ТГФ пропускают ток сухого HCl в течение 0.5 ч. Из капельной воронки в течение 2 ч прибавляют 17.2 г (0.15 моль) изоамилнитрита, после чего реакционную массу размешивают еще 2-5 ч (до исчезновения исходного пропиофенона по ТСХ). Затем из реакционной массы отгоняют в вакууме растворитель и остаток перекристаллизовывают из легкого петролейного эфира, получают 18.7 г (78 %) соединения **26** с т.пл. 112-114°C. Лит т.пл. 112-113°C [168].

Комплексы трифторида бора с N-оксидами 1-арил-4-метил-5-фенил-1Н-имидазолов 27г,к,т,о. К раствору 2.0 г (12.0 ммоль) оксима **26** в 20 мл изопропилового спирта прибавляют 1.6 мл (1.8 г, 13.0 ммоль) эфирата трифторида бора, 1.7 мл (3.3 г, 24.0 ммоль) 40%-го раствора формальдегида и 12 ммоль ариламина **1**. Реакционную массу перемешивают при кипении в течение 4 ч. Затем растворитель отгоняют при пониженном давлении, из остатка методом колоночной хроматографии (силикагель, хлороформ) выделяют соответствующий продукт **27**. При необходимости он может быть перекристаллизован из подходящего растворителя (табл. 11 на стр. 88).

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1-(4-метилфенил)-4-метил-5-фенил-1Н-имидазола 27к. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 139.9, 131.9, 131.2, 130.2, 129.9, 129.5, 128.7, 127.1, 127.0, 126.2, 125.5, 20.5, 7.5. Масс-спектр m/z (I , %): 313 $[\text{M}-\text{F}]^+$ (10), 264 $[\text{M}-\text{BF}_3]^+$ (100), 49 $[\text{BF}_2]^+$ (25); ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1}

¹: 3433 (ш), 3148, 3071, 3040, 2947, 2924, 1651, 1620, 1597, 1543, 1512, 1443, 1427, 1381, 1335, 1211, 1165, 1142, 1080, 941, 818, 772, 702, 664, 648, 617, 520.

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1-(2,4,6-триметоксифенил)-4-метил-5-фенил-1H-имидазола 27г. Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆) δ, м.д.: 162.4, 156.1, 133.5, 129.5, 129.0, 128.9, 128.6, 128.4, 126.1, 125.8, 91.2, 56.2, 55.7, 7.5. Масс-спектр m/z (I, %): 389 [M-F]⁺ (3), 340 [M-BF₃]⁺ (45), 49 [BF₂]⁺ (57). ИК (KBr) ν_{max}, см⁻¹: 3426 (ш), 3156, 2970, 2947, 2847, 1605, 1543, 1512, 1473, 1427, 1381, 1350, 1327, 1242, 1211, 1142, 1080, 1026, 980, 949, 833, 772, 741, 702, 648, 625, 586, 517, 486.

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1-(2-хлорфенил)-4-метил-5-фенил-1H-имидазола 27г. Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆) δ, м.д.: 132.7, 132.4, 131.2, 130.6, 130.5, 130.2, 129.9, 129.7, 129.6, 128.7, 128.4, 128.0, 126.9, 125.1, 7.5. Масс-спектр m/z (I, %): 335 (³⁷Cl), 333 (³⁵Cl) [M-F]⁺ (3, 10), 286 (³⁷Cl), 284 (³⁵Cl) [M-BF₃]⁺ (35, 100), 49 [BF₂]⁺ (17). ИК (KBr) ν_{max}, см⁻¹: 3433 (ш), 3148, 3063, 1628, 1597, 1543, 1504, 1481, 1442, 1404, 1381, 1327, 1219, 1150, 1134, 1080, 934, 772, 694, 664, 633, 517, 471, 447.

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1-(2-метил-5-нитрофенил)-4-метил-5-фенил-1H-имидазола 27о. Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆) δ, м.д.: 145.9, 143.2, 133.4, 132.5, 132.3, 130.0, 129.8, 129.6, 128.9, 127.7, 127.1, 125.2, 125.1, 124.2, 17.2, 7.6. Масс-спектр m/z (I, %): 358 [M-F]⁺ (3), 309 [M-BF₃]⁺ (61), 49 [BF₂]⁺ (83). ИК (KBr) ν_{max}, см⁻¹: 3433 (ш), 3171, 3109, 3063, 2932, 1636, 1597, 1528, 1497, 1443, 1412, 1350, 1304, 1281, 1188, 1150, 1103, 1034, 1011, 980, 918, 856, 833, 802, 779, 741, 702, 648, 625, 579, 548, 517, 455.

1-Арил-4-метил-5-фенил-1H-имидазолы 28г,к,т,р. Смесь 7.0 ммоль соединения 27, 3.9 г (70 ммоль) железных стружек и 30 мл ледяной уксусной кислоты размешивают при кипении в течение 2.5 ч. Затем реакционную массу охлаждают, выливают в 60 мл воды, экстрагируют хлороформом (15 мл × 2). Экстракт промывают последовательно 50 мл 10%-го раствора NaHCO₃, 50 мл 10%-го раствора NaCl и сушат над б/в MgSO₄. Затем растворитель отгоняют

при пониженном давлении, из остатка методом колоночной хроматографии (силикагель, хлороформ) выделяют соответствующий продукт **28**.

1-(4-Метилфенил)-4-метил-5-фенил-1H-имидазол 28к. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 137.4, 136.5, 136.2, 134.3, 130.0, 129.7, 129.6, 128.1, 127.1, 127.0, 125.0, 20.9, 13.5. Масс-спектр m/z (I , %): 248 $[\text{M}]^+$ (100), 233 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (3). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3433 (ш), 3109, 3028, 2947, 2920, 1620, 1609, 1512, 1447, 1443, 1381, 1354, 1265, 1231, 1177, 1107, 1072, 968, 918, 818, 814, 772, 729, 702, 660, 633, 567, 513, 486.

1-(2,4,6-Триметоксифенил)-4-метил-5-фенил-1H-имидазол 28б. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 161.0, 156.7, 137.9, 133.8, 130.8, 129.3, 128.6, 127.6, 126.6, 108.0, 90.6, 55.6, 55.3, 13.5. Масс-спектр m/z (I , %): 324 $[\text{M}]^+$ (100), 309 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (20). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3429 (ш), 3017, 2924, 2916, 2851, 1601, 1593, 1516, 1470, 1458, 1420, 1343, 1234, 1204, 1184, 1161, 1126, 1072, 1037, 1030, 1014, 968, 945, 918, 829, 772, 748, 698, 648, 644, 625, 552.

1-(2-Хлорфенил)-4-метил-5-фенил-1H-имидазол 28с. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 133.8, 132.1, 131.5, 131.3, 131.1, 130.7, 130.0, 129.7, 129.4, 128.8, 128.2, 128.1, 125.0, 10.0. Масс-спектр m/z (I , %): 370 (^{37}Cl), 368 (^{35}Cl) $[\text{M}]^+$ (33, 100). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3433 (ш), 3066, 2959, 2534-2345 (br), 1635, 1531, 1477, 1466, 1439, 1373, 1331, 1250, 1076, 1061, 1038, 972, 941, 872, 775, 764, 741, 691, 644, 640, 575, 521, 463.

1-(2-Метил-5-нитрофенил)-4-метил-5-фенил-1H-имидазол 28п. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 169.0, 137.5, 136.5, 135.7, 135.0, 131.3, 130.1, 129.5, 129.4, 129.0, 128.2, 127.3, 120.3, 118.8, 24.3, 16.9, 13.5. Масс-спектр m/z (I , %): 305 $[\text{M}]^+$ (100), 263 $[\text{M}-42]^+$ (40). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3240, 3171, 3105, 2920, 2859, 1686, 1612, 1551, 1504, 1481, 1443, 1420, 1366, 1315, 1246, 1238, 1200, 1146, 1018, 999, 991, 914, 883, 837, 768, 698, 671, 633, 598, 547, 517, 498, 474.

1-Фенилпропан-1,2-дион 1-оксим 29 [169,170]. К раствору 21.2 г (20.4 мл, 0.200 моль) бензальдегида в 40 мл толуола прибавляют 16.5 г (15.7 мл, 0.210 моль) нитроэтана, 4 мл (2.9 г, 0.04 моль) *n*-бутиламина и кипятят с насадкой Дина-Старка 8 часов. К полученному раствору прибавляют 100 мл воды, 40.0 г

железных стружек (0.710 моль), 0.8 г (0.005 моль) FeCl_3 , нагревают до 80°C , при интенсивном перемешивании из капельной воронки в течение часа прибавляют 75 мл (0.870 моль) 36%-ной соляной кислоты, затем нагревание и перемешивание продолжают ещё в течение часа. Затем продукт отгоняют из реакционной массы с водяным паром, собирая примерно 1 л дистиллята. Толуольный слой отделяют, а водный экстрагируют 100 мл толуола. Толуольные растворы объединяют и отгоняют толуол при пониженном давлении. Остаток перегоняют при атмосферном давлении, собирая фракцию с т. кип. $210\text{--}215^\circ\text{C}$. Получают 19.5 г светло-желтой жидкости. Её растворяют в 100 мл абсолютного этанола и этот раствор прикапывают к охлажденному до $0\text{--}5^\circ\text{C}$ раствору 12.8 г (189 ммоль) этилата натрия и 13.0 г (189 ммоль) изопропилнитрита в 200 мл абсолютного этанола в течение 30 минут. Охлаждение убирают и дают реакционной массе нагреться до комнатной температуры, после чего размешивают еще 1 ч. Затем выливают в смесь 600 г льда и 25 мл концентрированной соляной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакуум-эксикаторе над щелочью. Получают 20.6 г (61%) соединения **29** с т.пл. $162\text{--}163^\circ\text{C}$. Лит. т.пл. $164\text{--}165^\circ\text{C}$ [170].

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д. (J , Гц): 12.46 (с, 1H, NOH), 7.40–7.38 (м, 3H, Ph), 7.25–7.22 (м, 2H, Ph), 2.44 (с, 3H, CH_3). Масс-спектр m/z (I , %): 163 $[\text{M}]^+$ (13).

Комплексы трифторида бора с N-оксидами 1-арил-4-фенил-5-метил-1H-имидазолов 30а,р,в,с. К раствору 2.0 г (12 ммоль) оксима **29** в 20 мл изопропилового спирта прибавляют 1.6 мл (1.8 г, 13 ммоль) эфирата трифторида бора, 1.7 мл (3.3 г, 24 ммоль) 40%-го раствора формальдегида и 12 ммоль ариламина **1**. Реакционную массу размешивают при кипении в течение 4 ч. Затем растворитель отгоняют при пониженном давлении. Из остатка методом колоночной хроматографии (силикагель, хлороформ) выделяют соответствующий продукт **30**. В некоторых случаях продукт выпадает при охлаждении реакционной массы, тогда его отфильтровывают,

промывают 10 мл изопропилового спирта и 5 мл диэтилового эфира. При необходимости он может быть перекристаллизован из подходящего растворителя (табл. 13 на стр. 92).

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1,4-дифенил-5-метил-1H-имидазола 30а. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6) δ , м.д.: 133.6, 131.4, 130.4, 130.1, 129.9, 129.8, 129.2, 128.5, 126.5, 126.2, 125.2, 9.9. Масс-спектр m/z (I , %): 250 $[\text{M-BF}_3]^+$ (16), 49 $[\text{BF}_2]^+$ (16). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3426 (ш), 3140, 3062, 1620, 1597, 1543, 1497, 1458, 1443, 1389, 1342, 1319, 1288, 1234, 1180, 1080, 1026, 934, 825, 756, 694, 509.

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1-(2,3-диметилфенил)-4-фенил-5-метил-1H-имидазола 30р. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6) δ , м.д.: 138.9, 133.8, 132.4, 132.0, 131.7, 129.7, 129.3, 128.7, 128.5, 126.7, 125.5, 125.4, 125.1, 19.8, 13.6, 9.1. Масс-спектр m/z (I , %): 327 $[\text{M-F}]^+$ (3), 278 $[\text{M-BF}_3]^+$ (27), 49 $[\text{BF}_2]^+$ (45). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3163, 3063, 2978, 2924, 2862, 1605, 1582, 1543, 1497, 1474, 1443, 1404, 1389, 1335, 1288, 1258, 1196, 1150, 1111, 1072, 957, 926, 864, 787, 764, 718, 694, 656, 633, 610, 579, 532, 517, 471.

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1-(4-метоксифенил)-4-фенил-5-метил-1H-имидазола 30в. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6) δ , м.д.: 160.4, 131.4, 129.7, 129.3, 128.5, 127.9, 127.7, 125.9, 125.6, 125.2, 114.9, 55.7, 9.7. Масс-спектр m/z (I , %): 329 $[\text{M-F}]^+$ (3), 280 $[\text{M-BF}_3]^+$ (39), 49 $[\text{BF}_2]^+$ (52). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3418 (ш), 3163, 3063, 2970, 2940, 2839, 1605, 1543, 1512, 1466, 1443, 1404, 1304, 1250, 1196, 1150, 1119, 1078, 1026, 964, 926, 833, 795, 772, 702, 664, 640, 617, 571, 525, 478.

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 1-(2-хлорфенил)-4-фенил-5-метил-1H-имидазола 30с. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6) δ , м.д.: 132.8, 132.2, 130.5, 130.1, 129.7, 129.4, 128.8, 128.6, 9.1. Масс-спектр m/z (I , %): 333 (^{35}Cl) $[\text{M-F}]^+$ (3), 286 (^{37}Cl), 284 (^{35}Cl) $[\text{M-BF}_3]^+$ (17, 58), 49 $[\text{BF}_2]^+$ (56). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3449 (ш), 3179, 3063, 2932, 1636, 1589, 1543, 1489, 1450, 1404, 1381, 1334, 1265, 1196, 1150, 1080, 1042, 957, 918, 841, 802, 756, 718, 702, 664, 625, 571, 525, 471, 455.

1-Арил-4-фенил-5-метил-1Н-имидазолы 31a,р,в,с. Смесь 7.0 ммоль соединения **30**, 3.9 г (70 ммоль) железных стружек и 30 мл ледяной уксусной кислоты размешивают при кипении в течение 2.5 ч. Затем реакционную массу охлаждают, выливают в 60 мл воды, экстрагируют хлороформом (2×15 мл). Экстракт промывают последовательно 50 мл 10%-го раствора NaHCO_3 , 50 мл 10%-го раствора NaCl и сушат над б/в MgSO_4 . Затем растворитель отгоняют при пониженном давлении, из остатка методом колоночной хроматографии (силикагель, хлороформ) выделяют соответствующий продукт **31**. Во многих случаях хроматография не нужна, остаток достаточно перекристаллизировать из подходящего растворителя (табл. 13 на стр. 92).

1,4-Дифенил-5-метил-1Н-имидазол 31a. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 138.1, 136.3, 136.1, 134.8, 129.6, 128.5, 128.4, 127.0, 126.4, 125.9, 124.0, 10.7. Масс-спектр m/z (I , %): 234 $[\text{M}]^+$ (100). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3429 (ш), 3051, 2928, 1956, 1886, 1593, 1504, 1458, 1443, 1381, 1292, 1242, 1192, 1134, 1069, 1015, 988, 930, 802, 763, 706, 694, 644, 579, 513, 490.

1-(2,3-Диметилфенил)-4-фенил-5-метил-1Н-имидазол 31p. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 138.7, 137.4, 136.3, 135.4, 135.3, 134.6, 130.8, 128.5, 126.8, 126.3, 126.2, 125.7, 124.8, 20.4, 14.0, 10.2. Масс-спектр m/z (I , %): 262 $[\text{M}]^+$ (100), 247 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$. (18). ИК (пленка) ν_{max} , cm^{-1} : 3053, 2945, 2920, 2859, 1670, 1603, 1582, 1500, 1474, 1443, 1383, 1273, 1254, 1206, 1136, 1111, 1070, 1015, 989, 935, 839, 789, 770, 723, 700, 654, 617, 596.

1-(4-Метоксифенил)-4-фенил-5-метил-1Н-имидазол 31в. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 159.5, 137.8, 136.3, 135.0, 129.1, 128.3, 127.2, 126.8, 126.2, 124.2, 114.6, 55.5, 10.5. Масс-спектр m/z (I , %): 264 $[\text{M}]^+$ (100), 249 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$. (8). ИК (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3426 (ш), 3109, 3071, 3051, 3009, 2963, 2932, 2839, 1651, 1605, 1578, 1516, 1493, 1458, 1439, 1296, 1250, 1180, 1134, 1111, 1069, 1034, 991, 964, 930, 837, 802, 772, 725, 706, 679, 656, 613, 579, 525, 475.

1-(2-Хлорфенил)-4-фенил-5-метил-1Н-имидазол 31с. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 137.6, 136.1, 135.0, 134.0, 132.5, 130.6, 129.6, 128.4, 127.8, 126.9, 126.4, 10.2. Масс-спектр m/z (I , %): 270 (^{37}Cl), 268 (^{35}Cl) $[\text{M}]^+$ (33, 100). ИК

(пленка) $\nu_{\max}$, см^{-1} : 3059 (ш), 2920, 1724, 1670, 1605, 1589, 1496, 1443, 1383, 1242, 1192, 1132, 1076, 1034, 1015, 995, 934, 810, 770, 727, 700, 677, 642, 579, 519, 457.

Пропионилхлорид. К 56.0 г (0.27 моль) пятихлористого фосфора при охлаждении в бане со льдом в течение 40 минут прикапывают 20.0 мл (20.0 г, 0.27 моль) пропионовой кислоты. Затем реакционную массу перегоняют, собирая фракцию с т.кип. 78-85°C. Получают 17.5 г (70%) пропионилхлорида в виде бесцветной прозрачной жидкости с т.кип 76-78°C. Лит. т.кип. 74-75°C (693 мм) [171].

Вератрол. Растворяют 33.0 г (0.3 моль) пирокатехина в 150 мл 20%-го водного раствора едкого натра. К полученному раствору приливают при интенсивном перемешивании 60.0 мл (79.8 г, 0.6 моль) диметилсульфата. При этом начинается бурная реакция. После остывания реакционной массы до комнатной температуры, ее экстрагируют 3 раза по 20 мл эфира. Экстракт промывают 100 мл воды, сушат над б/в Na_2SO_4 . Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток перегоняют, собирая фракцию с т.кип. 202-210°C. Получают 34.0 г (80%) вератрола в виде бесцветной прозрачной жидкости с т.кип. 202-206°C. Лит. т.кип. 205°C [172].

3,4-Диметоксипропиофенон. К охлажденной до 0 – 5°C суспензии 29.3 г (0.22 моль) хлорида алюминия в 100 мл хлороформа приливают раствор 16.0 г (0.17 моль) пропионилхлорида в 15 мл хлороформа и размешивают 15 минут. Затем в течение 30 мин прикапывают раствор 18.4 г (0.13 моль) вератрола в 15 мл хлороформа и перемешивают реакционную массу 1 час при 0–5°C. Прибавляют 130 мл 10%-ной соляной кислоты с такой скоростью, чтобы температура не превышала 30°C. Реакционную массу переносят в делительную воронку, органический слой отделяют, водный слой экстрагируют 50 мл хлороформа. Объединенные органические фазы промывают 70 мл 10%-го раствора NaOH , 50 мл воды, сушат над б/в Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывают, хлороформ упаривают при пониженном давлении, остаток обрабатывают 20 мл гексана. Полученную суспензию фильтруют, осадок

промывают на фильтре 5 мл гексана, сушат на воздухе. Получают 21.9 г (85%) 3,4-диметоксипропиофенона в виде белого порошка с т.пл. 56-60°C. Лит. т.пл. 58.5-59.5°C [173].

α -Оксимино-3,4-диметоксипропиофенон 32. Через раствор 5.0 г (25.8 ммоль) 3,4-диметоксипропиофенона в 50 мл диэтилового эфира пропускают газообразный сухой хлороводород в течение 30 мин. Затем при перемешивании прикапывают 2.7 г (30.0 ммоль) изопропилнитрита в течение 30 мин. Реакционную массу размешивают при кипении 1 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают и промывают 10 мл диэтилового эфира, сушат на воздухе. Получают 4.7 г (82%) соединения **32** в виде белого порошка с т.пл. 162-164°C. Лит т.пл. 168°C [174].

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 5-(3,4-диметоксифенил)-4-метил-1-(2,4,6-триметоксифенил)-1H-имидазола 33г. К 4.0 г (18.0 ммоль) оксима **33**, растворенного в 50 мл изопропилового спирта, прибавляют 2.2 мл (2.5 г, 18.0 ммоль) эфирата трехфтористого бора, 1.5 мл (1.6 г, 55.0 ммоль) 40%-ного раствора формальдегида, 3.3 г (18.0 ммоль) 2,4,6-триметоксианилина **1г**. Реакционную массу размешивают 4 ч при 65-70°C. Затем охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают и промывают 10 мл изопропилового спирта, сушат на воздухе. Получают 6.1 г (73%) соединения **33г** в виде белого порошка с т.пл. 196-198 °C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 9.29 (с, 1H, 2-Im), 6.95 (д, J = 8.0, 1H, H-Ar), 6.77 (д, J = 8.8, 1H, H-Ar), 6.63 (с, 1H, H-Ar), 6.33 (с, 2H, H-Ar'), 3.79 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 3.68 (с, 6H, OCH₃), 3.58 (с, 3H, OCH₃), 2.27 (с, 3H, CH₃). Масс-спектр m/z (I , %): 449 $[\text{M}-\text{F}]^+$ (2), 400 $[\text{M}-\text{BF}_3]^+$ (25), 49 $[\text{BF}_2]^+$ (100). Найдено, %: C 53.93; H 5.06; N 5.79. C₂₁H₂₄BF₃N₂O₆. Вычислено, %: C 53.87; H 5.17; N 5.98.

Комплекс трифторида бора с N-оксидом 5-(3,4-диметоксифенил)-4-метил-1-(3-нитрофенил)-1H-имидазола 33л. К 2.0 г (9.0 ммоль) оксима **33**, растворенного в 20 мл уксусной кислоты прибавляют 1.2 мл (1.4 г, 10 ммоль) эфирата трехфтористого бора, 0.6 мл (0.8 г, 9.0 ммоль) 40%-ного раствора

формалина, 1.2 г (9.0 ммоль) 3-нитроанилина **1л**. Реакционную массу размешивают 4 ч при 65-70°C. Затем охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10 мл уксусной кислоты, 50 мл воды, сушат на воздухе. Получают 3.0 г (79%) соединения **33л** в виде желтоватого порошка с т.пл. 178-180°C.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д. (J , Гц): 9.72 (с, 1H, 2-Im), 8.42-8.31 (м, 2H, H-Ar), 7.82-7.71 (м, 2H, H-Ar), 6.98-6.81 (м, 3H, H-Ar), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 3.57 (с, 6H, OCH_3), 2.29 (с, 3H, CH_3). Масс-спектр m/z (I , %): 355 $[\text{M}-\text{BF}_2]^+$ (5), 339 $[\text{M}-\text{BF}_2-\text{O}]^+$ (16), 49 $[\text{BF}_2]^+$ (100). Найдено, %: C 51.15; H 3.98; N 9.82. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BF}_3\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 51.09; H 4.05; N 9.93.

1-(2,4,6-Триметоксифенил)-4-метил-5-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазол 34г. К раствору 5.0 г (10.7 ммоль) соединения **33г** в 70 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 11.0 г порошкообразного железа (200 ммоль) и перемешивают при кипении 2.5 ч. Затем реакционную массу охлаждают, выливают в 150 мл воды и экстрагируют хлороформом (2 раза по 120 мл). Экстракт промывают 10%-ным раствором поташа до pH = 7-9 водного слоя. Органический слой сушат над б/в Na_2SO_4 . Хлороформ отгоняют при пониженном давлении и получают 3.5 г (86%) соединения **34г** с т.пл. 124-126°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д. (J , Гц): 7.48 (с, 1H, 2-Im), 6.75-6.54 (м, 2H, H-Ar), 6.54 (с, 1H, H-Ar), 6.03 (с, 2H, H-Ar) 3.80 (с, 3H, OCH_3), 3.76 (с, 3H, OCH_3), 3.61 (с, 3H, OCH_3), 3.58 (с, 6H, OCH_3), 2.31 (с, 3H, CH_3). Масс-спектр m/z (I , %): 384 $[\text{M}]^+$ (100), 369 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (11). Найдено, %: C 65.65; H 6.21; N 7.17. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 65.61; H 6.29; N 7.29.

1-(3-Аминофенил)-4-метил-5-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазол 34м. Смесь 2.0 г (4.7 ммоль) соединения **34л**, 0.2 г 10%-го Pd/C, смоченного водой, 2.7 г (42.5 ммоль) формиата аммония и 25 мл метанола размешивают при кипении 1 ч. Затем добавляют в реакционную массу ещё 2.7 г (42.5 ммоль) формиата аммония и размешивают при кипении 1 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают катализатор, фильтрат упаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют 20 мл

воды и 20 мл хлороформа, переносят в делительную воронку и хорошо встряхивают. Органический слой отделяют, промывают 20 мл воды и сушат над б/в Na_2SO_4 . Хлороформ упаривают при пониженном давлении, остаток обрабатывают 20 мл гексана, получившуюся суспензию фильтруют, осадок промывают 10 мл гексана и сушат на воздухе. Получают 1.8 г (98%) соединения **34м** в виде белого порошка с т.пл. 192-194°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6) δ , м.д. (J , Гц): 8.08 (с, 1H, 2-Im), 7.06-6.34 (м, 7H, HAr, HAr'), 4.10 (уш.с, 2H, NH_2), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 3.62 (с, 3H, OCH_3), 2.31 (с, 3H, CH_3). Масс-спектр m/z (I , %): 309 $[\text{M}]^+$ (100), 294 $[\text{M}-\text{CH}_3]^{+*}$ (24). Найдено, %: C 69.92; H 6.12; N 13.47. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69.88; H 6.19; N 13.58.

ВЫВОДЫ

1. Разработан простой региоселективный метод синтеза производных 1-арилимидазолов, незамещенных по положению 2. Показано, что природа и положение заместителей в арильном фрагменте не оказывают существенного влияния на выход продуктов.
2. Найдено, что конденсация монооксимов α -дикетонных с ароматическими аминами и формальдегидом в присутствии эфира трифторида бора приводит к образованию ранее не известных стабильных донорно-акцепторных комплексов трифторида бора с N-оксидами 1-арилимидазолов. Установлены возможности и ограничения данной реакции.
3. Показано, что 1-альдоксим-2-кетон не могут быть использованы в синтезе имидазолов (по крайней мере, в исследованных условиях) вследствие протекания ряда конкурирующих процессов, в частности, перегруппировки Бекмана.
4. Исследованы особенности поведения производных 2-(гидроксиимино)-3-оксомасляной и 2-(гидроксиимино)-3-оксо-3-фенилпропионовой кислот в данной конденсации. Найдено, что N-оксиды 1-арил-1H-имидазол-4-карбоксамидов не образуют комплексы с трифторидом бора, но устойчивы к перегруппировке в имидазол-2-оны благодаря образованию прочной внутримолекулярной водородной связи.
5. В ходе работы синтезированы и охарактеризованы комплексом физико-химических методов 70 новых органических соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grimmett M.R. Imidazole and benzimidazole synthesis. San Diego: Academic Press, 1997. 256 P.
2. Grimmett M.R. Imidazoles and their Benzo Derivatives. Synthesis and Applications // Compr. Heterocycl. Chem. 1984. Vol. 5. № 3. P. 457–498.
3. Grimmett M.R. Imidazoles // Compr. Heterocycl. Chem. II. 1996. Vol. 3. № 3. P. 77–220.
4. Xi N., Huang Q., Liu L. Imidazoles // Compr. Heterocycl. Chem. III. 2008. Vol. 4. № 2. P. 143–364.
5. Van Leusen A.M., Oldenziel O.H. Synthesis of tosyl-substituted imidazoles from tosylmethylisocyanide and imidoyl chlorides // Tetrahedron Lett. 1972. Vol. 13. № 23. P. 2373–2374.
6. Van Leusen A.M., Wildeman J., Oldenziel O.H. Chemistry of sulfonylmethyl isocyanides. 12. Base-induced cycloaddition of sulfonylmethyl isocyanides to carbon, nitrogen double bonds. Synthesis of 1,5-disubstituted and 1,4,5-trisubstituted imidazoles from aldimines and imidoyl chlorides // J. Org. Chem. 1977. Vol. 42. № 7. P. 1153–1159.
7. Tuyen T.N., Sin K.-S., Kim H.P., Park H. Synthesis and Antiinflammatory Activity of 1,5-Diarylimidazoles // Arch. Pharm. Res. 2005. Vol. 28. № 9. P. 1013–1018.
8. Moskal J., Van Stralen P., Postma D., Van Leusen A.M. A new synthetic approach to the benzazole ring system. Synthesis and electrocyclic ring closure of dialkenyl and alkenyl-aryl substituted pyrroles, imidazoles and oxazoles // Tetrahedron Lett. 1986. Vol. 27. № 19. P. 2173–2176.
9. Chen B.-C., Bednarz M.S, Zhao R., Sundeen J.E., Chen P., Shen Z., Skoumbourdis A.P., Barrish J.C. A new facile method for the synthesis of 1-arylimidazole-5-carboxylates // Tetrahedron Lett. 2000. Vol. 41. № 29. P. 5453–5456.

10. Taylor E.C., LaMattina J.L., Tseng C.P. Nucleophilic displacement of primary amino groups via 1-substituted 4-tosylimidazoles // *J. Org. Chem.* 1982. Vol. 47. № 11. P. 2043–2047.
11. Katritzky A.R., Cheng D., Musgrave R.P. Syntheses of Imidazoles and Pyrroles: BetMIC and TosMIC as Complementary Reagents // *Heterocycles.* 1997. Vol. 44. № 1. P. 67–70.
12. Dell'Erba C., Novi M., Petrillo G, Tavani C. Reactions of arylazosulfones with the conjugate bases of (tert-butoxycarbonyl)methyl and tosylmethyl isocyanide. Synthesis of substituted 1-arylimidazoles // *Tetrahedron.* 1997. Vol. 53. № 6. P. 2125–2136.
13. Huang W., Yuan C. Studies on Organophosphorus Compounds 92: A Facile Synthesis of 1-Substituted 5-Trifluoromethylimidazole-4-phosphonates // *Synthesis.* 1996. P. 511–513.
14. Huang W.S., Yuan C.Y., Wang Z.Q. Facile synthesis of 1-substituted 5-trifluoromethylimidazole-4-carboxylates // *J. Fluor. Chem.* 1995. Vol. 74. № 2. P. 279–282.
15. Tamura K., Mizukami H., Maeda K., Watanabe H., Uneyama K. One-pot synthesis of trifluoroacetimidoyl halides // *J. Org. Chem.* 1993. Vol. 58. № 1. P. 32–35.
16. Hunt J.T., Bartlett P.A. Regioselective Synthesis of 5-Amino-4-imidazolecarboxylates via Isonitrile Cycloaddition // *Synthesis.* 1978. № 10. P. 741–742.
17. Kanazawa C., Kamijo S., Yamamoto Y. Synthesis of imidazoles through the copper-catalyzed cross-cycloaddition between two different isocyanides // *J. Am. Chem. Soc.* 2006. Vol. 128. № 33. P. 10662–10663.
18. Bonin M.-A., Giguère D., Roy R. N-Arylimidazole synthesis by cross-cycloaddition of isocyanides using a novel catalytic system // *Tetrahedron.* 2007. Vol. 63. № 23. P. 4912–4917.

19. Gómez-Sánchez A., Hidalgo F.J., Chiara J.L. Studies on nitroenamines. Part III. Synthesis and spectral properties of 4-Acyl-1-arylimidazoles // *J. Heterocycl. Chem.* 1987. Vol. 24. № 6. P. 1757–1763.
20. Chornous V.A., Bratenko M.K., Vovk M. V. Polyfunctional imidazoles: I. Synthesis of 1-substituted 4-chloro-1H-imidazole-5-carbaldehydes by Vilsmeier-Haack reaction // *Russ. J. Org. Chem.* 2009. Vol. 45. № 8. P. 1210–1213.
21. Pawar V.G., De Borggraeve W.M., Robeyns K., Van Meervelt L., Compennolle F., Hoornaert G. Synthesis of 1,5-disubstituted 4-haloimidazoles from α -aminonitriles // *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 47. № 31. P. 5451–5453.
22. Lamberth C., Dumeunier R., Trah S., Wendeborn S., Godwin J., Schreiner P., Corran A. Synthesis and fungicidal activity of tubulin polymerisation promoters. Part 3: imidazoles // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21. № 1. P. 127–134.
23. Frank I., Zeller M. 5-Amino-4-Cyano-1-(Hetero)Arylimidazoles // *Synth. Commun.* 1990. Vol. 20. № 16. P. 2519–2526.
24. Huang N.-Y., Liang Y.-J., Ding M.-W., Fu L.-W., He H.-W. Efficient synthesis and biological evaluation of 1,2,9-trisubstituted 1,9-dihydro-6H-purin-6-ones // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. № 3. P. 831–833.
25. Chattopadhyay G., Saha T.K. A domino type one-flask synthesis of carboxamides and ring transformation to pyrazine under microwave through suitable aminoimidazoliumcarboxamide // *Indian J. Chem. Sec-B.* 2005. Vol. 44. P. 827–830.
26. Nunami K., Yamada M., Fukui T., Matsumoto K. A Novel Synthesis of Methyl 1,5-Disubstituted Imidazole-4-carboxylates Using 3-Bromo-2-isocyanoacrylates (BICA) // *J. Org. Chem.* 1994. Vol. 59. № 25. P. 7635–7642.
27. Hiramatsu K., Nunami K., Hayashi K., Matsumoto K. A Facile Synthesis of Methyl 1,5-Disubstituted Imidazole-4-carboxylates // *Synthesis.* 1990. № 9. P. 781–782.
28. Jayakumar S., Mahajan M.P. Unusual methylene transfer in reactions of Simmons–Smith reagent with 1,3-diazabuta-1,3-dienes: synthesis of functionalized imidazole derivatives // *Tetrahedron.* 2002. Vol. 58. № 14. P. 2899–2904.

29. Preti L., Attanasi O.A., Caselli E., Favi G., Ori C., Davoli P., Felluga F., Prati F. One-Pot Synthesis of Imidazole-4-Carboxylates by Microwave-Assisted 1,5-Electrocyclization of Azavinyl Azomethine Ylides // *European J. Org. Chem.* 2010. № 22. P. 4312–4320.
30. Jones R.G. Studies on Imidazoles. II. The Synthesis of 5-Imidazolecarboxylates from Glycine and Substituted Glycine Esters // *J. Am. Chem. Soc.* 1949. Vol. 71. № 2. P. 644–647.
31. Jones R.G. Studies on Imidazoles. VI. Synthesis of 4,5-Imidazoledicarboxylates // *J. Am. Chem. Soc.* 1952. Vol. 74. № 4. P. 1085–1086.
32. Collman J.P., Wang Z., Zhong M., Zeng L. Syntheses and pKa determination of 1-(o-hydroxyphenyl)imidazole carboxylic esters // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 2000. № 8. P. 1217–1222.
33. Dodson R.M., Ross F. The Preparation of 2-Alkylthioimidazoles // *J. Am. Chem. Soc.* 1950. Vol. 72. № 4. P. 1478–1480.
34. Meola S., Rivera E., Stradi R., Gioia B. 2-Imidazolines. IV. 1-Aryl-2-alkylthio-4,5-diamino-4,5-dihydroimidazoles. Synthesis and properties // *J. Heterocycl. Chem.* 1980. Vol. 17. № 5. P. 1041–1044.
35. Xi N., Xu S., Cheng Y., Tasker A.S., Hungate R.W., Reider P.J. Regio-controlled synthesis of N-substituted imidazoles // *Tetrahedron Lett.* 2005. Vol. 46. № 43. P. 7315–7319.
36. Wolfe D., Schreiner P. Facile Conversion of Amino Acids into 1-Alkyl Imidazole-2-thiones, and Their Oxidative Desulfurization to Imidazoles with Benzoyl Peroxide // *Synthesis.* 2007. № 13. P. 2002–2008.
37. Pastor I.M., Yus M. Bioactive N-Phenylimidazole Derivatives // *Current Chemical Biology.* 2009. Vol. 3. № 1. P. 385–408.
38. Kiyomori A., Marcoux J.-F., Buchwald S.L. An efficient copper-catalyzed coupling of aryl halides with imidazoles // *Tetrahedron Lett.* 1999. Vol. 40. № 14. P. 2657–2660.

39. Cristau H.-J., Cellier P.P., Spindler J.-F., Taillefer M. Highly efficient and mild copper-catalyzed N- and C-arylations with aryl bromides and iodides // *Chemistry*. 2004. Vol. 10. № 22. P. 5607–5622.
40. Uk Son S., Kyu Park I., Park J., Hyeon T. Synthesis of Cu₂O coated Cu nanoparticles and their successful applications to Ullmann-type amination coupling reactions of aryl chlorides // *Chem. Commun.* 2004. Vol. 1. № 7. P. 778–779.
41. Yue W., Lewis S.I., Koen Y.M., Hanzlik R.P. Synthesis of N^τ-arylhistidine derivatives via direct N-arylation // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. Vol. 14. № 7. P. 1637–1640.
42. Antilla J.C., Baskin J.M., Barder T.E., Buchwald S.L. Copper-diamine-catalyzed N-arylation of pyrroles, pyrazoles, indazoles, imidazoles, and triazoles // *J. Org. Chem.* 2004. Vol. 69. № 17. P. 5578–5587.
43. Xu L., Zhu D., Wu F., Wang R., Wan B. Mild and efficient copper-catalyzed N-arylation of alkylamines and N–H heterocycles using an oxime-phosphine oxide ligand // *Tetrahedron*. 2005. Vol. 61. № 27. P. 6553–6560.
44. Zhang H., Cai Q., Ma D. Amino acid promoted CuI-catalyzed C–N bond formation between aryl halides and amines or N-containing heterocycles // *J. Org. Chem.* 2005. Vol. 70. № 13. P. 5164–5173.
45. Choudary B.M., Sridhar C., Kantam M.L., Venkanna G.T., Sreedhar B. Design and evolution of copper apatite catalysts for N-arylation of heterocycles with chloro- and fluoroarenes // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127. № 28. P. 9948–9949.
46. Reddy K.R., Kumar N.S., Sreedhar B., Kantam M.L. N-Arylation of nitrogen heterocycles with aryl halides and arylboronic acids catalyzed by cellulose supported copper(0) // *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2006. Vol. 252. № 1-2. P. 136–141.
47. Xie Y., Pi S., Wang J., Yin D., Li J. 2-Aminopyrimidine-4,6-diol as an efficient ligand for solvent-free copper-catalyzed N-arylations of imidazoles with aryl and heteroaryl halides // *J. Org. Chem.* 2006. Vol. 71. № 21. P. 8324–8327.
48. Deng W., Wang Y.F., Zhang C., Liu L., Guo Q.X. CuI/Proline-catalyzed N-Arylation of Nitrogen Heterocycles // *Chinese Chem. Lett.* 2006. Vol. 17. № 3. P. 313–316.

49. Altman R.A., Buchwald S.L. 4,7-Dimethoxy-1,10-phenanthroline: an excellent ligand for the Cu-catalyzed N-arylation of imidazoles // *Org. Lett.* 2006. Vol. 8. № 13. P. 2779–2782.
50. Zhu L., Guo P., Li G., Lan J., Xie R., You J. Simple copper salt-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles with aryl and heteroaryl halides // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72. № 22. P. 8535–8538.
51. Altman R.A., Koval E.D., Buchwald S.L. Copper-catalyzed N-arylation of imidazoles and benzimidazoles // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72. № 16. P. 6190–6199.
52. Ma H., Jiang X. N-hydroxyimides as efficient ligands for the copper-catalyzed N-arylation of pyrrole, imidazole, and indole // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72. № 23. P. 8943–8946.
53. Chang J.W.W., Xu X., Chan P.W.H. Practical copper-catalyzed N-arylation of nitrogen heterocycles with aryl halides under ligand and additive free conditions // *Tetrahedron Lett.* 2007. Vol. 48. № 2. P. 245–248.
54. Yang M., Liu F. An Ullmann coupling of aryl iodides and amines using an air-stable diazaphospholane ligand // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72. № 23. P. 8969–8971.
55. Nandurkar N.S., Bhanushali M.J., Bhor M.D., Bhanage B.M. N-Arylation of aliphatic, aromatic and heteroaromatic amines catalyzed by copper bis(2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptanedionate) // *Tetrahedron Lett.* 2007. Vol. 48. № 37. P. 6573–6576.
56. Kantam M.L., Yadav J., Laha S., Sreedhar B., Jha S. N-Arylation of Heterocycles with Activated Chloro- and Fluoroarenes using Nanocrystalline Copper(II) Oxide // *Adv. Synth. Catal.* 2007. Vol. 349. № 11-12. P. 1938–1942.
57. Tao C.Z., Li J., Cui X., Fu Y., Guo Q.X. Cu-catalyzed cross-couplings under ligandless conditions // *Chinese Chem. Lett.* 2007. Vol. 18. № 10. P. 1199–1202.
58. Taillefer M., Xia N., Ouali A. Efficient iron/copper co-catalyzed arylation of nitrogen nucleophiles // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007. Vol. 46. № 6. P. 934–936.
59. Likhar P.R., Roy S., Roy M., Kantam M.L., De R.L. Silica immobilized copper complexes: Efficient and reusable catalysts for N-arylation of N(H)-heterocycles and

- benzyl amines with aryl halides and arylboronic acids // *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2007. Vol. 271. № 1-2. P. 57–62.
60. Sperotto E., De Vries J.G., Van Klink G.P.M., Van Koten G. Ligand-free copper(I) catalyzed N- and O-arylation of aryl halides // *Tetrahedron Lett.* 2007. Vol. 48. № 41. P. 7366–7370.
61. Zhu L., Cheng L., Zhang Y., Xie R., You J. Highly efficient copper-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles with aryl and heteroaryl halides // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72. № 8. P. 2737–2743.
62. Rout L., Jammi S., Punniyamurthy T. Novel CuO nanoparticle catalyzed C-N cross coupling of amines with iodobenzene // *Org. Lett.* 2007. Vol. 9. № 17. P. 3397–3399.
63. Verma A.K., Singh J., Sankar V.K., Chaudhary R., Chandra R. Benzotriazole: an excellent ligand for Cu-catalyzed N-arylation of imidazoles with aryl and heteroaryl halides // *Tetrahedron Lett.* 2007. Vol. 48. № 24. P. 4207–4210.
64. Sreedhar B., Shiva Kumar K.B., Srinivas P., Balasubrahmanyam V., Venkanna G.T. CuI/l-histidine catalyzed N-arylation of heterocycles // *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2007. Vol. 265. № 1-2. P. 183–185.
65. Lv X., Bao W. A beta-keto ester as a novel, efficient, and versatile ligand for copper(I)-catalyzed C-N, C-O, and C-S coupling reactions // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72. № 10. P. 3863–3867.
66. Maheswaran H., Krishna G.G., Prasanth K.L., Srinivas V., Chaitanya G.K., Bhanuprakash K. Bis(μ -iodo)bis((-)-sparteine)dicopper(I): versatile catalyst for direct N-arylation of diverse nitrogen heterocycles with haloarenes // *Tetrahedron.* 2008. Vol. 64. № 10. P. 2471–2479.
67. Yan J.-C., Zhou L., Wang L. Amination Reactions of Aryl Halides with Nitrogen-Containing Reagents Catalyzed by CuI in Ionic Liquid // *Chinese J. Chem.* 2008. Vol. 26. № 1. P. 165–169.
68. Mao J., Hua Q., Guo J., Shi D. Natural alkaloids for copper-catalyzed N-arylation of amines and nitrogen-containing heterocycles // *Catal. Commun.* 2008. Vol. 10. № 3. P. 341–346.

69. Suresh P., Pitchumani K. Per-6-amino-beta-cyclodextrin as an efficient supramolecular ligand and host for Cu(I)-catalyzed N-arylation of imidazole with aryl bromides // *J. Org. Chem.* 2008. Vol. 73. № 22. P. 9121–9124.
70. Xi Z., Liu F., Zhou Y., Chen W. CuI/L (L=pyridine-functionalized 1,3-diketones) catalyzed C–N coupling reactions of aryl halides with NH-containing heterocycles // *Tetrahedron*. 2008. Vol. 64. № 19. P. 4254–4259.
71. Mao J., Guo J., Song H., Ji S. Copper-catalyzed amination of aryl halides with nitrogen-containing heterocycle using hippuric acid as the new ligand // *Tetrahedron*. 2008. Vol. 64. № 7. P. 1383–1387.
72. Kantam M.L., Ramani T., Chakrapani L. N-Arylation of Heterocycles with Chloro- and Fluoroarenes using Resin-Supported Sulfonato-Cu(salen) Complex // *Synth. Commun.* 2008. Vol. 38. № 4. P. 626–636.
73. Wang H., Li Y., Sun F., Feng Y., Jin K., Wang X. 1,2,3,4-Tetrahydro-8-hydroxyquinoline-promoted copper-catalyzed coupling of nitrogen nucleophiles and aryl bromides // *J. Org. Chem.* 2008. Vol. 73. № 21. P. 8639–8642.
74. Zhu R., Xing L., Wang X., Cheng C., Su D., Hu Y. Highly Practical “Ligand-Free-Like” Copper-Catalyzed N-Arylation of Azoles in Lower Nitrile Solvents // *Adv. Synth. Catal.* 2008. Vol. 350. № 9. P. 1253–1257.
75. Huang Y., Gao J., Ma H., Miao H., Xu J. Ninhydrin: an efficient ligand for the Cu-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles with aryl halides // *Tetrahedron Lett.* 2008. Vol. 49. № 6. P. 948–951.
76. Yang X., Li L., Zhang H. Ligand-Free Copper-Catalyzed Arylation of Imidazole and N,N'-Carbonyldiimidazole, and Microwave-Assisted Synthesis of N-Aryl-1H-imidazoles // *Helv. Chim. Acta*. 2008. Vol. 91. № 8. P. 1435–1442.
77. Kantam M.L., Roy M., Roy S., Sreedhar B., De Lal R. Polyaniline supported CuI: An efficient catalyst for C–N bond formation by N-arylation of N(H)-heterocycles and benzyl amines with aryl halides and arylboronic acids, and aza-Michael reactions of amines with activated alkenes // *Catal. Commun.* 2008. Vol. 9. № 13. P. 2226–2230.

78. Xue F., Cai C., Sun H., Shen Q., Rui J. β -Ketoimine as an efficient ligand for copper-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles with aryl halides // *Tetrahedron Lett.* 2008. Vol. 49. № 28. P. 4386–4389.
79. Huang H., Yan X., Zhu W., Liu H., Jiang H., Chen K. Efficient copper-promoted N-arylations of aryl halides with amines // *J. Comb. Chem.* 2008. Vol. 10. № 5. P. 617–619.
80. Tang B.-X., Guo S., Zhang M., Li J. N-Arylations of Nitrogen-Containing Heterocycles with Aryl and Heteroaryl Halides Using a Copper(I) Oxide Nanoparticle/1,10-Phenanthroline Catalytic System // *Synthesis.* 2008. № 11. P. 1707–1716.
81. Zhu X., Su L., Huang L., Chen G., Wang J., Song H., Wan Y. A Facile and Efficient Oxalyldihydrazide/Ketone-Promoted Copper-Catalyzed Amination of Aryl Halides in Water // *European J. Org. Chem.* 2009. № 5. P. 635–642.
82. Huang Y.-Z., Miao H., Zhang Q.-H., Chen C., Xu J. Cu_2O : a Simple and Efficient Reusable Catalyst for N-arylation of Nitrogen-containing Heterocycles with Aryl Halides // *Catal. Lett.* 2008. Vol. 122. № 3-4. P. 344–348.
83. Cheng D., Gan F., Qian W., Bao W. d-Glucosamine – a natural ligand for the N-arylation of imidazoles with aryl and heteroaryl bromides catalyzed by CuI // *Green Chem.* 2008. Vol. 10. № 2. P. 171–173.
84. Kim A.Y., Lee H.J., Park J.C., Kang H., Yang H., Song H., Park K.H. Highly efficient and reusable copper-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles with aryl halides // *Molecules.* 2009. Vol. 14. № 12. P. 5169–5178.
85. Zhu L., Li G., Luo L., Guo P., Lan J., You J. Highly functional group tolerance in copper-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles under mild conditions // *J. Org. Chem.* 2009. Vol. 74. № 5. P. 2200–2202.
86. Weng B., Li J.-H. Betti base-derived tetradentate ligand: synthesis and application in copper-catalyzed N-arylation of imidazoles // *Appl. Organomet. Chem.* 2009. Vol. 23. № 9. P. 375–378.

87. Yang C.-T., Fu Y., Huang Y.-B., Yi J., Guo Q.-X., Liu L. Room-temperature copper-catalyzed carbon-nitrogen coupling of aryl iodides and bromides promoted by organic ionic bases // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009. Vol. 48. № 40. P. 7398–7401.
88. Li F., Hor T.S.A. Facile synthesis of nitrogen tetradentate ligands and their applications in Cu(I)-catalyzed N-arylation and azide-alkyne cycloaddition // *Chemistry*. 2009. Vol. 15. № 40. P. 10585–10592.
89. Sreedhar B., Arundhathi R., Reddy P., Reddy M., Kantam M. Cu-Al Hydrotalcite: An Efficient and Reusable Ligand-Free Catalyst for the Coupling of Aryl Chlorides with Aliphatic, Aromatic, and N(H)-Heterocyclic Amines // *Synthesis*. 2009. № 15. P. 2517–2522.
90. Sreedhar B., Arundhathi R., Reddy P.L., Kantam M.L. CuI nanoparticles for C-N and C-O cross coupling of heterocyclic amines and phenols with chlorobenzenes // *J. Org. Chem.* 2009. Vol. 74. № 20. P. 7951–7954.
91. Liang L., Li Z., Zhou X. Pyridine N-oxides as ligands in Cu-catalyzed N-arylation of imidazoles in water // *Org. Lett.* 2009. Vol. 11. № 15. P. 3294–3297.
92. Wang Y., Wu Z., Wang L., Li Z., Zhou X. A simple and efficient catalytic system for N-arylation of imidazoles in water // *Chemistry*. 2009. Vol. 15. № 36. P. 8971–8974.
93. Kidwai M., Mishra N.K., Bhardwaj S., Jahan A., Kumar A., Mozumdar S. Cu Nanoparticles in PEG: A New Recyclable Catalytic System for N-Arylation of Amines with Aryl Halides // *ChemCatChem*. 2010. Vol. 2. № 10. P. 1312–1317.
94. Yong F., Teo Y., Tay S., Tan B.Y., Lim K. A ligand-free copper(I) oxide catalyzed strategy for the N-arylation of azoles in water // *Tetrahedron Lett.* 2011. Vol. 52. № 11. P. 1161–1164.
95. Swapna K., Murthy S.N., Nageswar Y.V.D. Copper Iodide as a Recyclable Catalyst for Buchwald N-Arylation // *European J. Org. Chem.* 2010. № 34. P. 6678–6684.
96. Zhu Y., Shi Y., Wei Y. Simple synthesized Mannich bases as ligands in Cu-catalyzed N-arylation of imidazoles in water // *Monatshefte für Chemie*. 2010. Vol. 141. № 9. P. 1009–1013.

97. Arundhathi R., Kumar D.C., Sreedhar B. C-N Bond Formation Catalysed by CuI Bonded to Polyaniline Nanofiber // *European J. Org. Chem.* 2010. № 19. P. 3621–3630.
98. Sperotto E., Van Klink G.P.M., De Vries J.G., Van Koten G. C–N Coupling of nitrogen nucleophiles with aryl and heteroaryl bromides using aminoarenethiolato-copper(I) (pre-)catalyst // *Tetrahedron*. 2010. Vol. 66. № 19. P. 3478–3484.
99. Wu X.M., Wang Y. N-Arylation of azaheterocycles with aryl and heteroaryl halides catalyzed by iminodiacetic acid resin-chelated copper complex // *Chinese Chem. Lett.* 2010. Vol. 21. № 1. P. 51–54.
100. Tan G., Yang Y., Chu C., Zhu H., Roesky H.W. Cu₂₄O₂₄Si₈R₈: organic soluble 56-membered copper(I) siloxane cage and its use in homogeneous catalysis // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. Vol. 132. № 35. P. 12231–12233.
101. Hosseinzadeh R., Tajbakhsh M., Alikarami M. Copper-catalyzed N-arylation of diazoles with aryl bromides using KF/Al₂O₃: an improved protocol // *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 47. № 29. P. 5203–5205.
102. Chouhan G., Wang D., Alper H. Magnetic nanoparticle-supported proline as a recyclable and recoverable ligand for the CuI catalyzed arylation of nitrogen nucleophiles // *Chem. Commun.* 2007. № 45. P. 4809–4811.
103. Chen W., Zhang Y., Zhu L., Lan J., Xie R., You J. A concept of supported amino acid ionic liquids and their application in metal scavenging and heterogeneous catalysis // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. Vol. 129. № 45. P. 13879–13886.
104. Rao H., Jin Y., Fu H., Jiang Y., Zhao Y. A versatile and efficient ligand for copper-catalyzed formation of C-N, C-O, and P-C bonds: pyrrolidine-2-phosphonic acid phenyl monoester // *Chemistry*. 2006. Vol. 12. № 13. P. 3636–3646.
105. Lv X., Wang Z., Bao W. CuI catalyzed C–N bond forming reactions between aryl/heteroaryl bromides and imidazoles in [Bmim]BF₄ // *Tetrahedron*. 2006. Vol. 62. № 20. P. 4756–4761.
106. Jerphagnon T., Van Klink G.P.M., De Vries J.G., Van Koten G. Aminoarenethiolate-copper(I)-catalyzed amination of aryl bromides // *Org. Lett.* 2005. Vol. 7. № 23. P. 5241–5244.

107. Liu Z.-J., Vors J.-P., Gesing E.R.F., Bolm C. Microwave-assisted solvent- and ligand-free copper-catalysed cross-coupling between halopyridines and nitrogen nucleophiles // *Green Chem.* 2011. Vol. 13. № 1. P. 42–45.
108. Liu H., Yu Z.-T., Yuan Y., Yu T., Zou Z. Efficient N-arylation catalyzed by a copper(I) pyrazolyl-nicotinic acid system // *Tetrahedron*. 2010. Vol. 66. № 47. P. 9141–9144.
109. Guo X., Rao H., Fu H., Jiang Y., Zhao Y. An Inexpensive and Efficient Copper Catalyst for N-Arylation of Amines, Amides and Nitrogen-Containing Heterocycles // *Adv. Synth. Catal.* 2006. Vol. 348. № 15. P. 2197–2202.
110. Lakshmi K.M., Venkanna G.T., Sridhar C., Shiva Kumar K.B. Copper fluorapatite catalyzed N-arylation of heterocycles with bromo and iodoarenes // *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 47. № 23. P. 3897–3899.
111. Liu L., Frohn M., Xi N., Dominguez C., Hungate R., Reider P.J. A soluble base for the copper-catalyzed imidazole N-arylations with aryl halides // *J. Org. Chem.* 2005. Vol. 70. № 24. P. 10135–10138.
112. Zhang Z., Mao J., Zhu D., Wu F., Chen H., Wan B. Highly efficient and practical phosphoramidite–copper catalysts for amination of aryl iodides and heteroaryl bromides with alkylamines and N(H)-heterocycles // *Tetrahedron*. 2006. Vol. 62. № 18. P. 4435–4443.
113. Wu F.-T., Liu P., Ma X.-W., Xie J.-W., Dai B. Tetrazole-1-acetic acid as a ligand for copper-catalyzed N-arylation of imidazoles with aryl iodides under mild conditions // *Chinese Chem. Lett.* 2013. Vol. 24. № 10. P. 893–896.
114. Yang Q., Wang Y., Yang L., Zhang M. N-Arylation of heterocycles promoted by tetraethylenepentamine in water // *Tetrahedron*. 2013. Vol. 69. № 30. P. 6230–6233.
115. Huang L., Yu R., Zhu X., Wan Y. A recyclable Cu-catalyzed C–N coupling reaction in water and its application to synthesis of imidazo[1,2-a]quinoxaline // *Tetrahedron*. 2013. Vol. 69. № 42. P. 8974–8977.

116. Rout L., Saha P., Jammi S., Punniyamurthy T. Cadmium(II)-Catalyzed C-N Cross-Coupling of Amines with Aryl Iodides // *Adv. Synth. Catal.* 2008. Vol. 350. № 3. P. 395–398.
117. Swapna K., Vijay K.A., Prakash R.V., Rama R.K. Recyclable heterogeneous iron catalyst for C-N cross-coupling under ligand-free conditions // *J. Org. Chem.* 2009. Vol. 74. № 19. P. 7514–7517.
118. Murthy S.N., Madhav B., Reddy V.P., Nageswar Y.V.D. A New, Efficient and Recyclable Lanthanum(III) Oxide-Catalyzed C-N Cross-Coupling // *Adv. Synth. Catal.* 2010. Vol. 352. № 18. P. 3241–3245.
119. Collman J.P., Zhong M. An Efficient Diamine Copper Complex-Catalyzed Coupling of Arylboronic Acids with Imidazoles // *Org. Lett.* 2000. Vol. 2. № 9. P. 1233–1236.
120. Collman J.P., Zhong M., Zhang C., Costanzo S. Catalytic Activities of Cu(II) Complexes with Nitrogen-Chelating Bidentate Ligands in the Coupling of Imidazoles with Arylboronic Acids // *J. Org. Chem.* 2001. Vol. 66. № 23. P. 7892–7897.
121. Collman J.P., Zhong M., Zeng L., Costanzo S. The $[\text{Cu}(\text{OH})\text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$ -Catalyzed Coupling of Arylboronic Acids with Imidazoles in Water // *J. Org. Chem.* 2001. Vol. 66. № 4. P. 1528–1531.
122. Chan D.M.T., Monaco K.L., Li R., Bonne D., Clark C.G., Lam P.Y.S. Copper promoted C-N and C-O bond cross-coupling with phenyl and pyridylboronates // *Tetrahedron Lett.* 2003. Vol. 44. № 19. P. 3863–3865.
123. Van Berkel S.S., Van den Hoogenband A., Terpstra J.W., Tromp M., Van Leeuwen P.W.N.M., Van Strijdonck G.P.F. Base-free anaerobic Cu(II) catalysed aryl-nitrogen bond formations // *Tetrahedron Lett.* 2004. Vol. 45. № 41. P. 7659–7662.
124. Lan J.-B., Chen L., Yu X.-Q., You J.-S., Xie R.-G. A simple copper salt catalysed the coupling of imidazole with arylboronic acids in protic solvent // *Chem. Commun.* 2004. № 2. P. 188–189.

125. Kantam M.L., Venkanna G.T., Sridhar C., Sreedhar B., Choudary B.M. An efficient base-free N-arylation of imidazoles and amines with arylboronic acids using copper-exchanged fluorapatite // *J. Org. Chem.* 2006. Vol. 71. № 25. P. 9522–9524.
126. Sreedhar B., Venkanna G., Shiva K.K., Balasubrahmanyam V. Copper(I) Oxide Catalyzed N-Arylation of Azoles and Amines with Arylboronic Acid at Room Temperature under Base-Free Conditions // *Synthesis*. 2008. № 5. P. 795–799.
127. Zheng Z.-G., Wen J., Wang N., Wu B., Yu X.-Q. N-Arylation of amines, amides, imides and sulfonamides with arylboroxines catalyzed by simple copper salt/EtOH system // *Beilstein J. Org. Chem.* 2008. Vol. 4. P. 40–45.
128. Liu B., Liu B., Zhou Y., Chen W. Copper(II) Hydroxide Complexes of N-Heterocyclic Carbenes and Catalytic Oxidative Amination of Arylboronic Acids // *Organometallics*. 2010. Vol. 29. № 6. P. 1457–1464.
129. Zhang L.-Y., Wang L. Silica-supported Copper(II) Catalyzed Coupling of Arylboronic Acids with Imidazoles // *Chinese J. Chem.* 2006. Vol. 24. № 11. P. 1605–1608.
130. Kantam M.L., Neelima B., Reddy C.V., Neeraja V. N-Arylation of imidazoles, imides, amines, amides and sulfonamides with boronic acids using a recyclable $\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{H}_2\text{O}/[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ system // *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2006. Vol. 249. № 1-2. P. 201–206.
131. Tromp M., Van Strijdonck G.P.F., Van Berkel S.S., Van den Hoogenband A., Feiters M.C., De Bruin B., Fiddy S.G., Van der Eerden A.M.J., Van Bokhoven J.A., Van Leeuwen P.W.N.M., Koningsberger D.C. Multitechnique Approach to Reveal the Mechanism of Copper(II)-Catalyzed Arylation Reactions // *Organometallics*. 2010. Vol. 29. № 14. P. 3085–3097.
132. Li Z.-H., Xue, L.-P., Wang L., Zhang S.-T., Zhao B.-T. Two-dimensional copper-based metal–organic framework as a robust heterogeneous catalyst for the N-arylation of imidazole with arylboronic acids // *Inorg. Chem. Commun.* 2013. Vol. 27. P. 119–121.

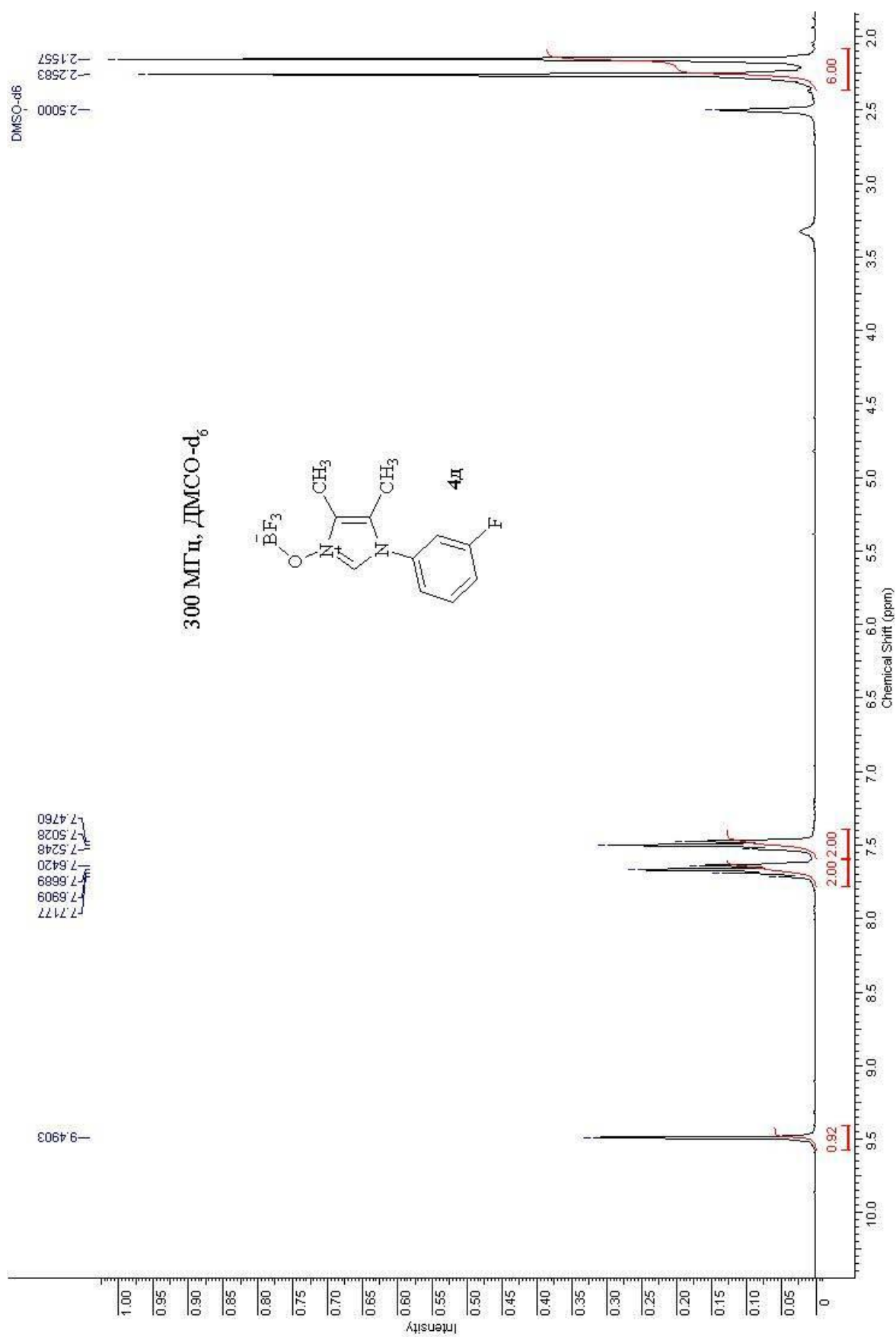
133. Joubert N., Baslé E., Vaultier M., Pucheault M. Mild, base-free copper-catalyzed N-arylations of heterocycles using potassium aryltrifluoroborates in water under air // *Tetrahedron Lett.* 2010. Vol. 51. № 22. P. 2994–2997.
134. Song R., Deng C., Xie Y., Li J. Solvent-free copper/iron co-catalyzed N-arylation reactions of nitrogen-containing heterocycles with trimethoxysilanes in air // *Tetrahedron Lett.* 2007. Vol. 48. № 44. P. 7845–7848.
135. López-Alvarado P., Avendano C., Menéndez J.C. N-arylation of azoles and their benzo derivatives by p-tolyllead triacetate // *Tetrahedron Lett.* 1992. Vol. 33. № 5. P. 659–662.
136. Lopez-Alvarado P., Avendano C., Menendez J.C. New synthetic applications of aryllead triacetates. N-arylation of azoles // *J. Org. Chem.* 1995. Vol. 60. № 17. P. 5678–5682.
137. Elliott G.I., Konopelski J.P. Complete N-1 Regiocontrol in the Formation of N-Arylimidazoles. Synthesis of the Active Site His-Tyr Side Chain Coupled Dipeptide of Cytochrome c Oxidase // *Org. Lett.* 2000. Vol. 2. № 20. P. 3055–3057.
138. Wang L., Chen Z. Hypervalent iodine in synthesis 57: an efficient method for the synthesis of N-arylimidazoles by the cobalt-catalysed coupling of diaryliodonium salts with imidazoles // *J. Chem. Res.* 2000. № 8. P. 367–369.
139. Liu Z., Larock R.C. Facile N-arylation of amines and sulfonamides and o-arylation of phenols and arenecarboxylic acids // *J. Org. Chem.* 2006. Vol. 71. № 8. P. 3198–3209.
140. Ferguson I.J., Schofield K. Studies in azole chemistry. Part I. Synthesis and reactions of some imidazole 3-oxides // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1975. № 3. P. 275–277.
141. Bartnic R., Hahn W.E., Mloston G. Isonitrosoketones. Part V. Synthesis of 2-unsubstituted imidazole 3-oxides from isonitrosoketones and anhydroformaldehydoamines // *Roczniki Chemii.* 1977. Vol. 51. P. 49–57.
142. Lettau H. Imidazol-N-oxide; Zur Imidazolon-(2)-Synthese aus α -Hydroximinoketonen // *Zeitschrift für Chemie.* 1970. Vol. 10. P. 462.

143. Cerecetto H., Gerpe A., González M., Fernández Sainz Y., Piro O.E., Castellano E.E. New Synthetic Approach for the Preparation of Imidazole N³-Oxide // *Synthesis*. 2004. № 14. P. 2678–2684.
144. Alcázar J., Begtrup M., de la Hoz A. Synthesis of imidazole 1-oxides from 1,2-diimines // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1995. № 19. P. 2467–2470.
145. Sprung M.A. A Summary of the Reactions of Aldehydes with Amines // *Chem. Rev.* 1940. Vol. 26. № 3. P. 297–338.
146. Jasiński M., Mlostoń G., Linden A., Heimgartner H. Synthesis and Selected Transformations of 1H-Imidazole 3-Oxides Derived from Amino Acid Esters // *Helv. Chim. Acta*. 2008. Vol. 91. № 10. P. 1916–1933.
147. Mlostoń G., Obijalska E., Heimgartner H. New β -amino- α -trifluoromethyl alcohols and their exploration in the synthesis of trifluoromethylated imidazole derivatives // *J. Fluor. Chem.* 2011. Vol. 132. № 11. P. 951–955.
148. Mlostoń G., Urbaniak K., Wojciechowska A., Linden A., Heimgartner H. Unexpected Course of the Reaction of 2-Unsubstituted 1H-Imidazole 3-Oxides with Ethyl Acrylate // *Helv. Chim. Acta*. 2012. Vol. 95. № 4. P. 577–585.
149. Grangea R.L., Ziogasc J., Angusc J.A., Schiesser C.H. Selenofonsartan analogues: novel selenium-containing antihypertensive compounds // *Tetrahedron Lett.* 2007. Vol. 48. № 36. P. 6301–6306.
150. Beard R.L., Colon D.F., Klein E.S., Vorse K.A., Chandraratna R.A.S. Differential RXR & RAR activity of stilbene retinoid analogs bearing thiazole and imidazole carboxylic acids // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1995. Vol. 5. № 22. P. 2729–2734.
151. Hack S., Wörlein B., Höfner G., Pabel J., Wanner K.T. Development of imidazole alkanoic acids as mGAT3 selective GABA uptake inhibitors // *European J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. № 5. P. 1483–1498.
152. Gupta P., Hameed S., Jain R. Ring-substituted imidazoles as a new class of anti-tuberculosis agents // *European J. Med. Chem.* 2004. Vol. 39. № 9. P. 805–814.
153. Bellina F., Cauteruccio S., Rossi R. Synthesis and biological activity of vicinal diaryl-substituted 1H-imidazoles // *Tetrahedron*. 2007. Vol. 63. № 22. P. 4571–4624.

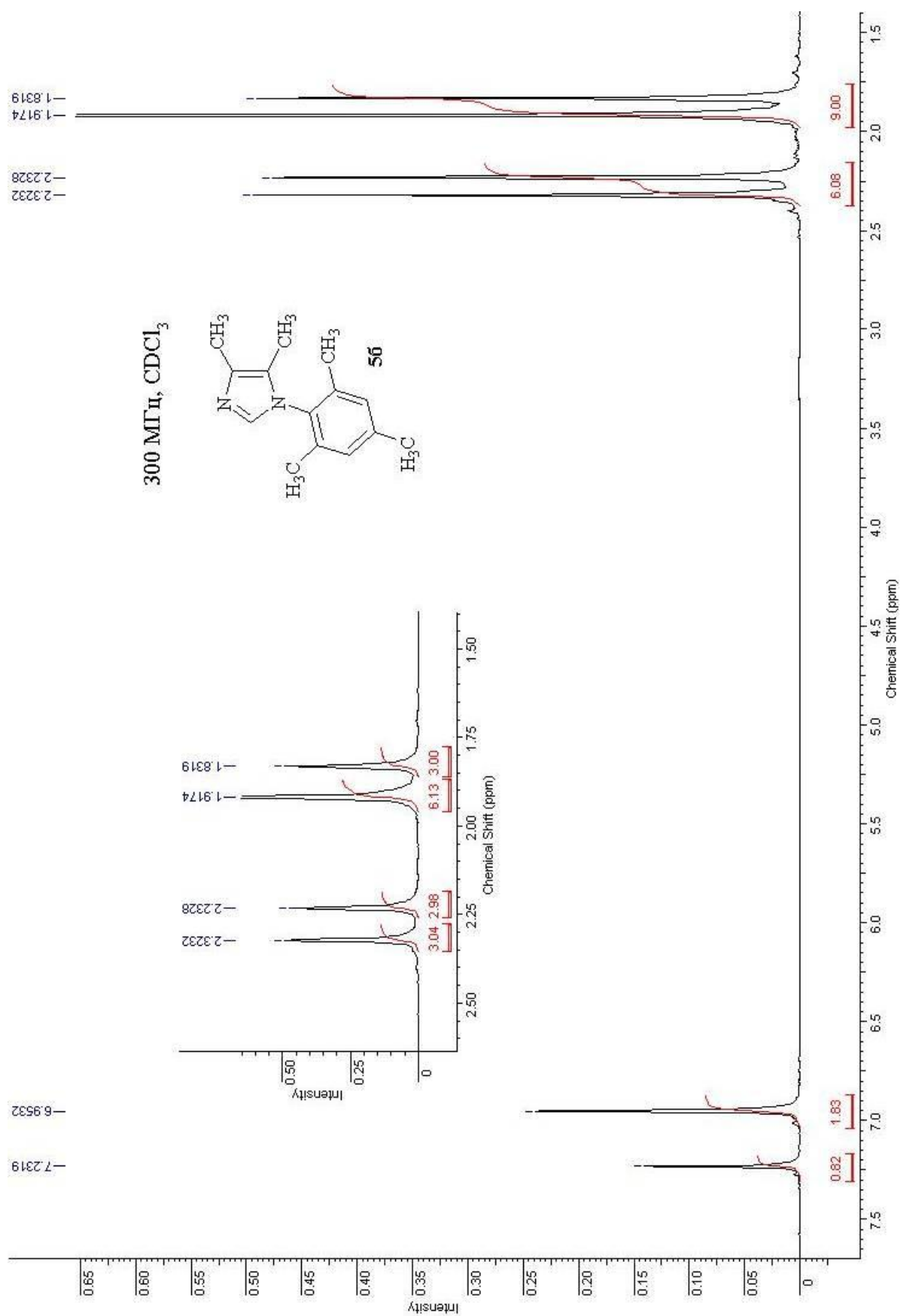
154. Pettit G.R., Singh S.B., Boyd M.R., Hamel E., Pettit R.K., Schmidt J.M., Hogan F. Antineoplastic Agents. 291. Isolation and Synthesis of Combretastatins A-4, A-5, and A-6 // J. Med. Chem. 1995. Vol. 38. № 10. P. 1666–1672.
155. Wang L., Woods K.W., Li Q., Barr K.J., McCroskey R.W., Hannick S.M., Gherke L., Credo R.B., Hui Y.-H., Marsh K., Warner R., Lee J.Y., Zielinski-Mozng N., Frost D., Rosenberg S.H., Sham H.L. Potent, Orally Active Heterocycle-Based Combretastatin A-4 Analogues: Synthesis, Structure–Activity Relationship, Pharmacokinetics, and In Vivo Antitumor Activity Evaluation // J. Med. Chem. 2002. Vol. 45. № 8. P. 1697–1711.
156. Rohit S., Harneet K. Advances in Synthetic Approaches for the Preparation of Combretastatin-Based Anti-Cancer Agents // Synthesis. 2009. № 15. P. 2471–2491.
157. O’Boyle N.M., Carr M., Greene L.M., Bergin O., Nathwani S.M., McCabe T., Lloyd D.G., Zisterer D.M., Meegan M.J. Synthesis and Evaluation of Azetidinone Analogues of Combretastatin A-4 as Tubulin Targeting Agents // J. Med. Chem. 2010. Vol. 53. № 24. P. 8569–8584.
158. Li C.-Y., Lin C.-H., Wu C.-C., Lee K., Wu T.-S. Efficient ^1H Nuclear Magnetic Resonance Method for Improved Quality Control Analyses of Ginkgo Constituents // J. Agric. Food Chem. 2004. Vol. 52. № 12. P. 3721–3725.
159. Fukui Y., Kuwahara Y., Saheki K., Mori M. Synthesis of 2,4,6-Trimethoxyaniline // Ykugaku Zasshi. 1960. Vol. 80. № 10. P. 1472.
160. Rosevear J., Wilshire J.F.K. Preparation of Some 2-(Methoxyphenyl)-2H-benzotriazoles and the Corresponding Hydroxyphenyl Compounds // Aust. J. Chem. 1987. Vol. 40. № 10. P. 1663–1673.
161. Беккер X., Домшке Г., Фангхенель X. Органикум: в 2 т. Т. 2. – М: Мир, 1992. С. 288.
162. Wolff L. Ueber Diazoanhydride // Justus Liebigs Ann. Chem. 1902. Vol. 325. № 2. S. 129-195.
163. Lifschitz J. Über die polychromen Salze von Oximidoketonen // Chem. Ber. 1913. Vol. 46. № 3. S. 3233-3250.

164. Paine J.B. III, Brough J.R., Buller K.K., Erikson E.E., Dolphin D. Mechanism of the formation of N,N-dialkyl-2-pyrrolicarboxamides from 1,3-diketones and N,N-dialkyloximinoacetoacetamides // J. Org. Chem. 1987. Vol. 52. № 18. P. 3993–3997.
165. Oligoethylenepiperazines: пат. 3943135 США. №DE2346049A1; заявл. 12.09.1973; опубл. 9.03.1976.
166. Нойес В. Бутилнитрит // Синтезы органических препаратов. Ч. 2. – М.: ИЛ, 1949. 131 С.
167. Крысин Е.П., Чеснокова С.Е. Этилфенилкетон // Методы получения химических реактивов и препаратов. Вып. 13. – М.: ИРЕА, 1965. 140 С.
168. Хартунг В., Кросслей Ф. Изонитрозопропиофенон // Синтезы органических препаратов. Ч. 2. – М.: ИЛ, 1949. 264 С.
169. Хербст Р., Манске Р. Метилбензилкетон // Синтезы органических препаратов. Ч. 2. – М.: ИЛ, 1949. 313 С.
170. Rheinboldt H., Schmitz-Dumont O. Über die Reaktionsweisen des Nitrosylchlorids. I. „Nitrosochlorierung“ durch Nitrosylchlorid // Justus Liebigs Ann. Chem. 1925. Vol. 444. № 1. S. 113–135.
171. Мэррей А., Уильямс Д.Л. Синтезы органических соединений с изотопами углерода. Ч. 1. – М.: ИЛ, 1961. 479 С.
172. Губен И. Методы органической химии. Т. 3. В. 1. – М.: ГОСХИМТЕХИЗДАТ, 1934. 235 С.
173. Perry W., Kalnins M.V., Deitcher K.H. Synthesis of Lignans. I. Nordihydroguaiaretic Acid // J. Org. Chem. 1972. Vol. 37. № 26. P. 4371–4376.
174. Karg E. Über die Darstellung von Isonitrosoketonen // Arch. Pharm. 1944. Vol. 282. № 1. S. 49–56.

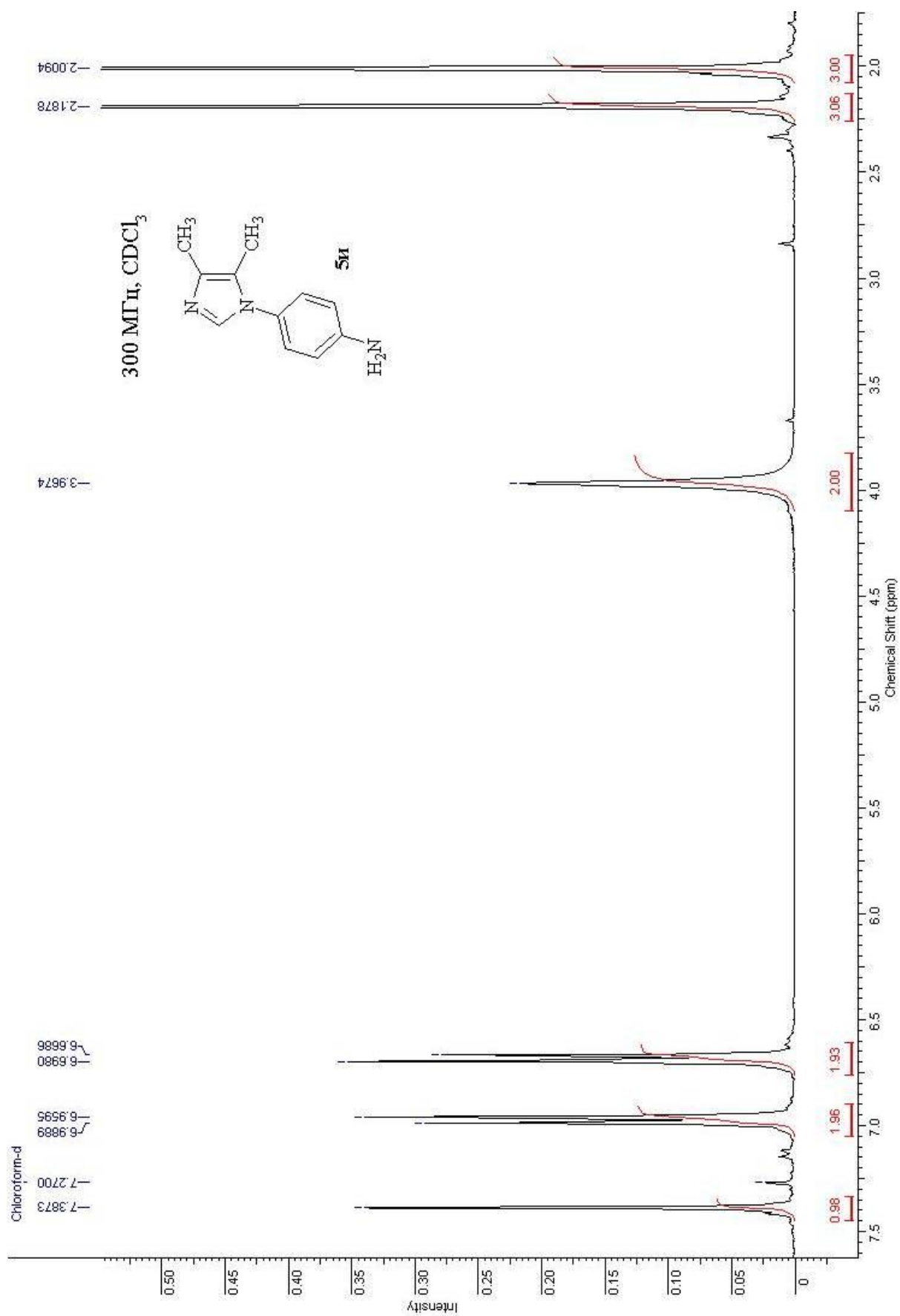
Приложение 1

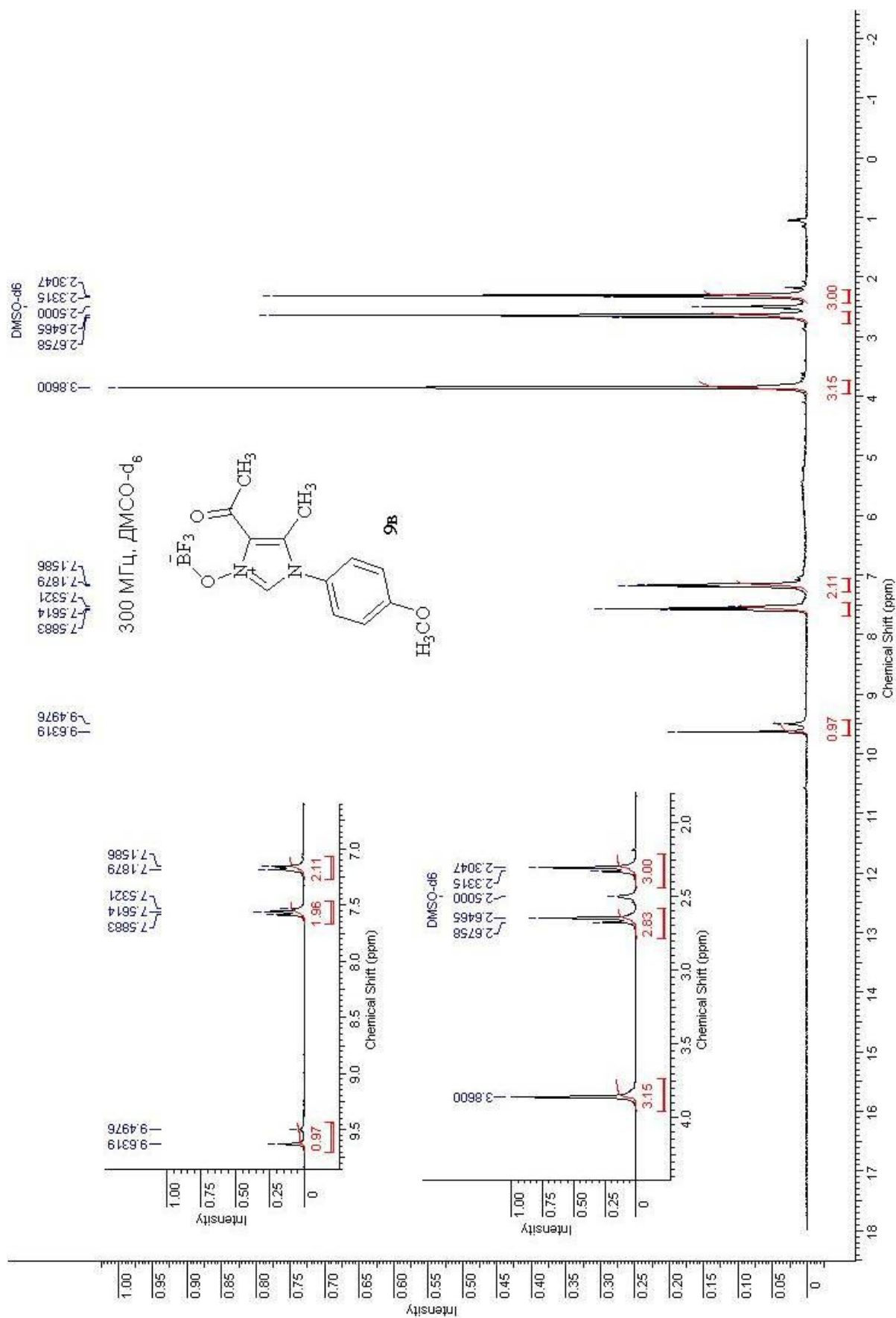
ЯМР ^1H спектр соединения **4д** в ДМСО- d_6 

Приложение 2

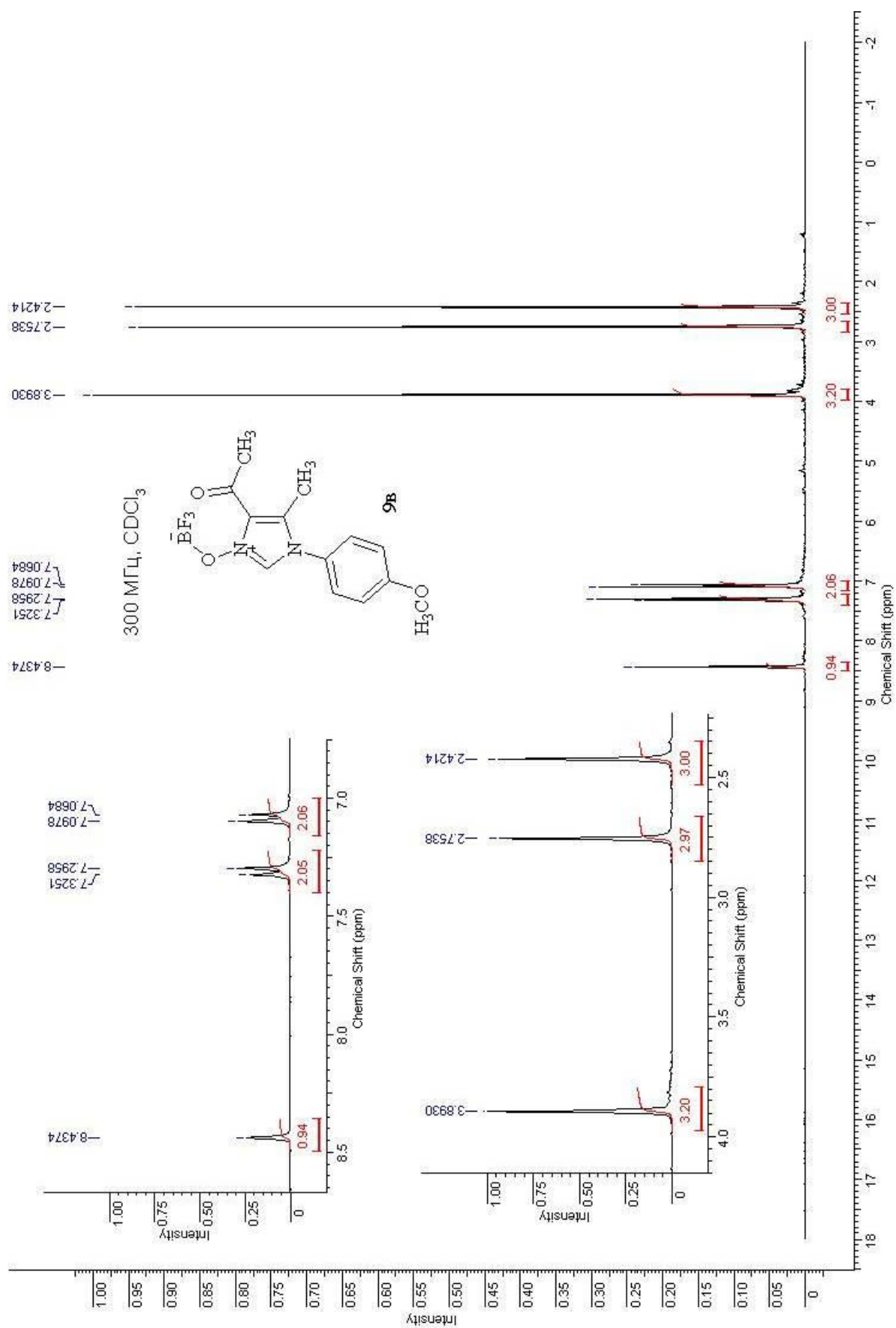
ЯМР ^1H спектр соединения **56** в CDCl_3 

Приложение 3

ЯМР ^1H спектр соединения **5и** в CDCl_3 

ЯМР ^1H спектр соединения **9в** в ДМСО- d_6 

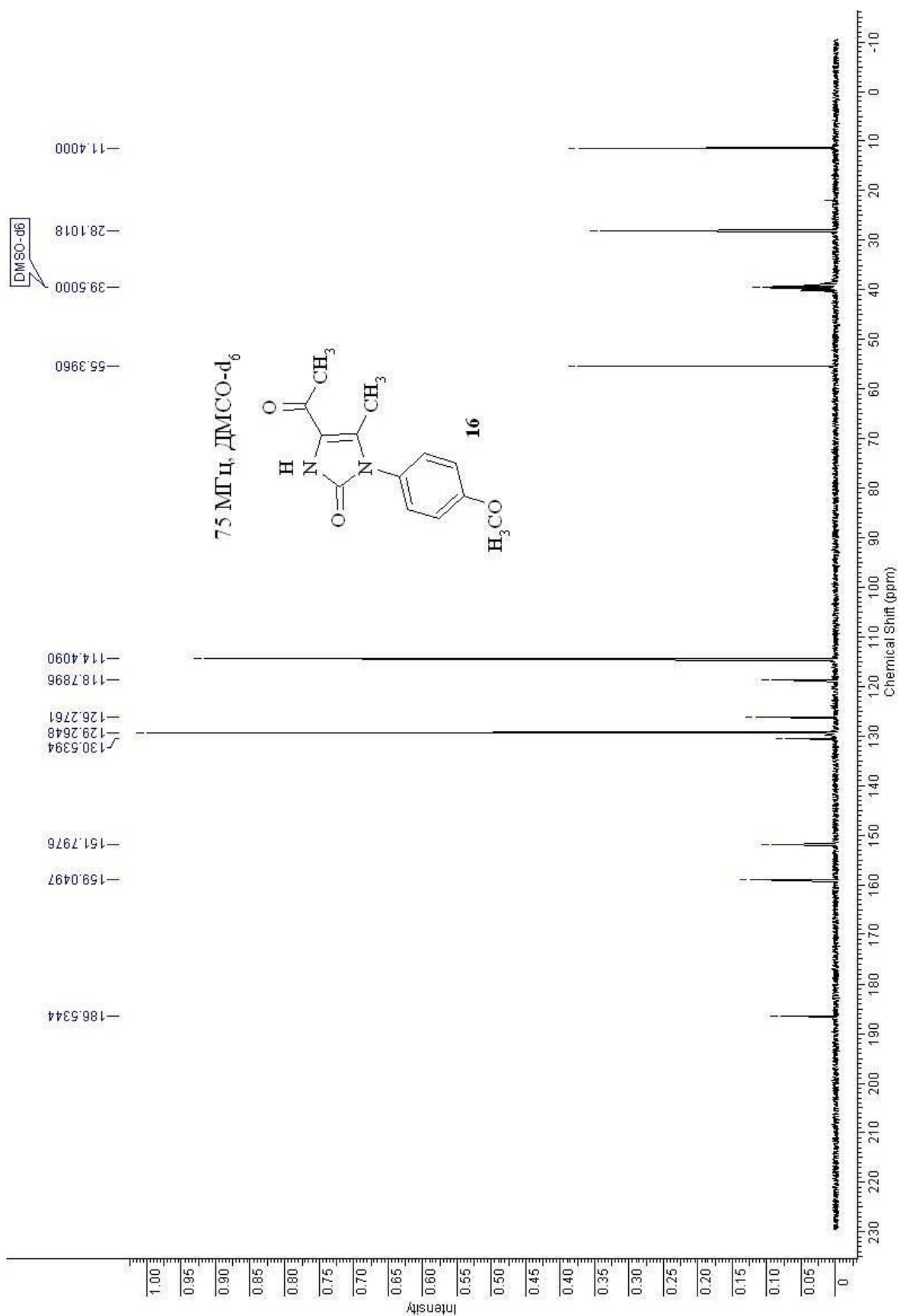
Приложение 5

ЯМР ^1H спектр соединения **9в** в CDCl_3 

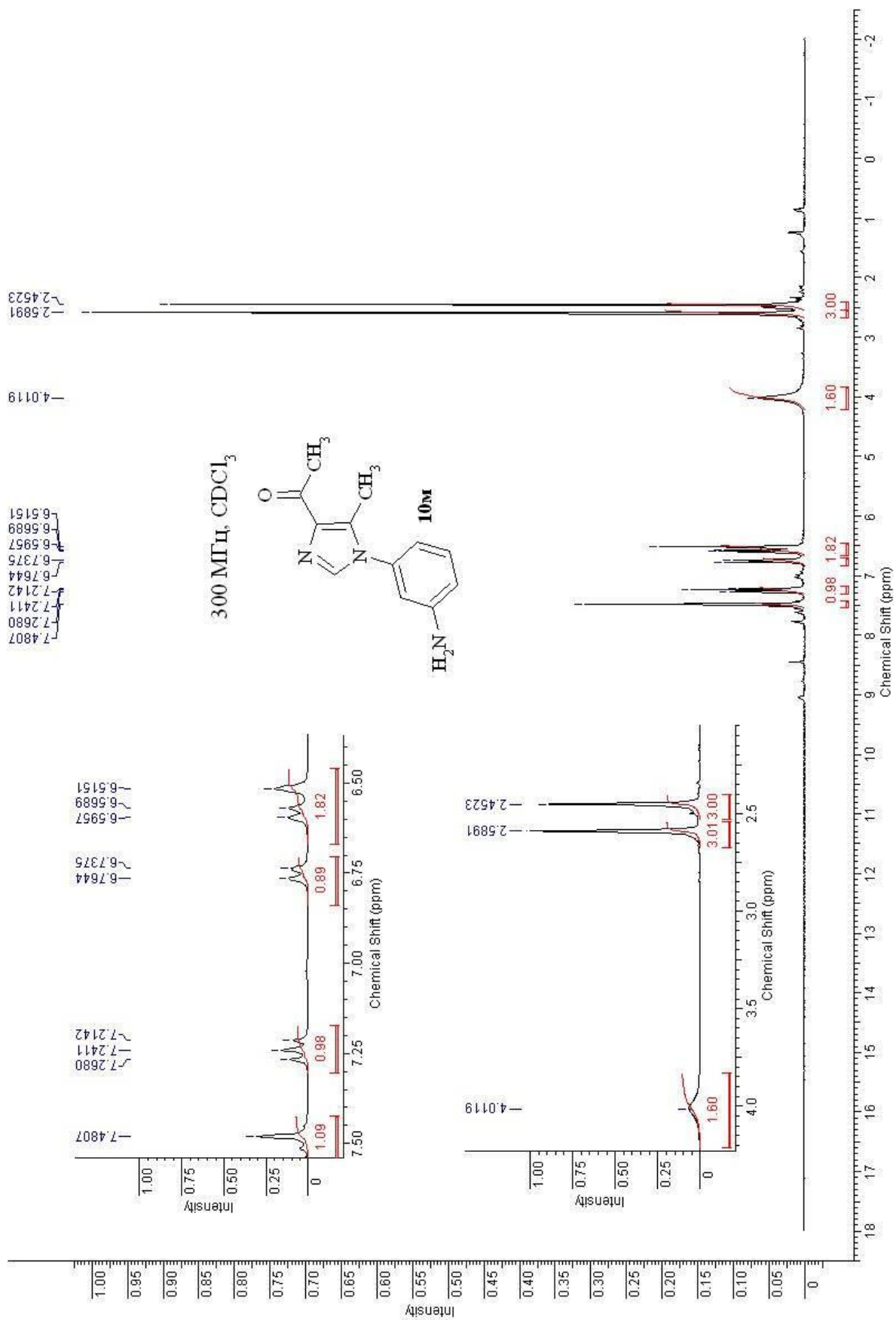
Chemical structure of **16**: COc1ccc(cc1)n2c(=O)c(C)nc2=O

¹H NMR spectrum (DMSO-d₆) of compound **16**. The spectrum shows peaks at 3.8111 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.883 (s, 3H), 2.500 (s, 3H), 2.3242 (s, 3H), 2.1801 (s, 3H), 7.2562 (d, 2H), 7.2294 (d, 2H), 7.0633 (t, 1H), and 7.0340 (t, 1H). Integration values are 1.05, 3.34, 2.883, 2.500, 2.3242, 2.1801, 2.19, and 1.05.

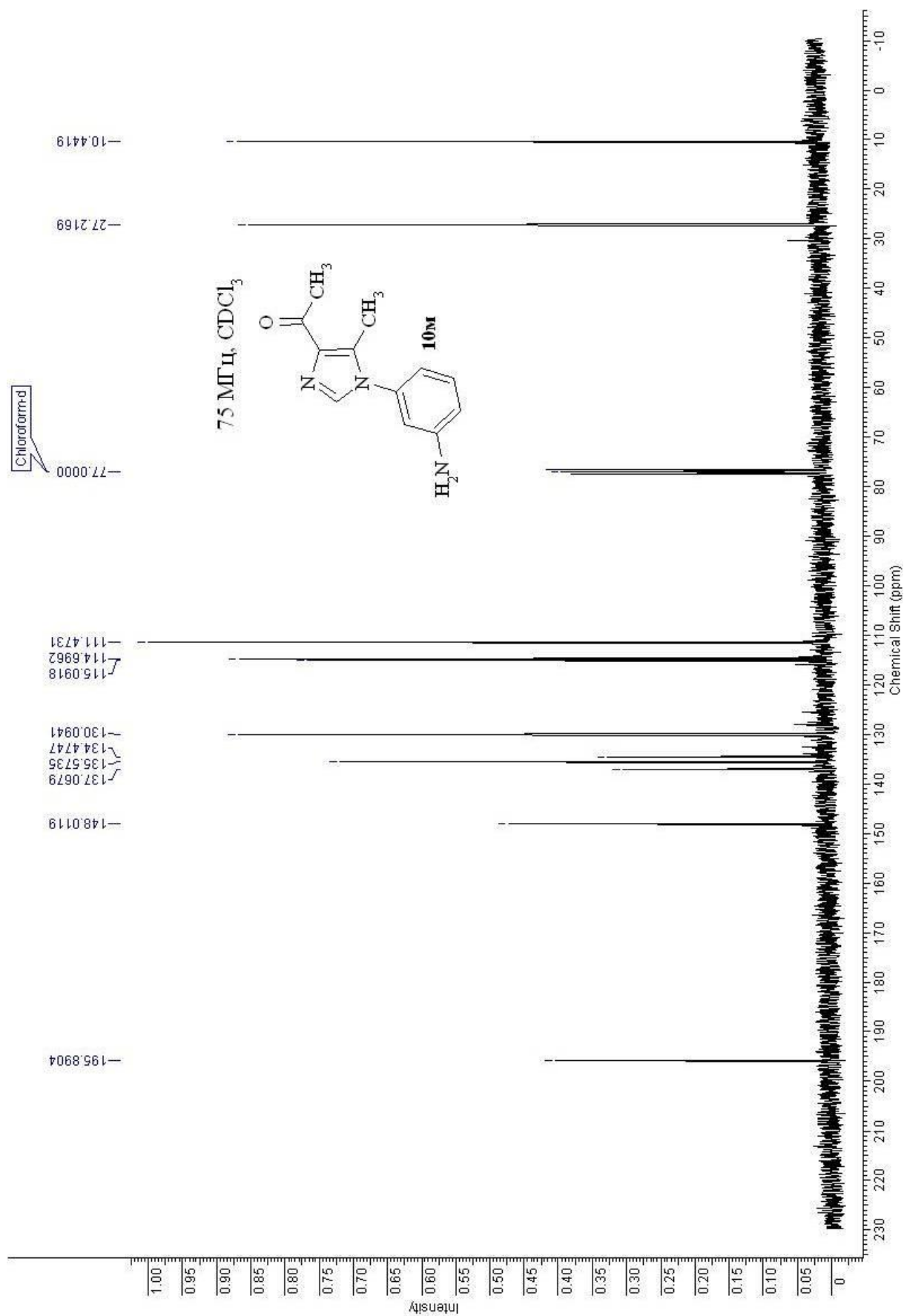
Приложение 7

ЯМР ^{13}C спектр соединения **16** в ДМСО- d_6 

Приложение 8

ЯМР ^1H спектр соединения **10м** в CDCl_3 

Приложение 9

ЯМР ^{13}C спектр соединения **10м** в CDCl_3 

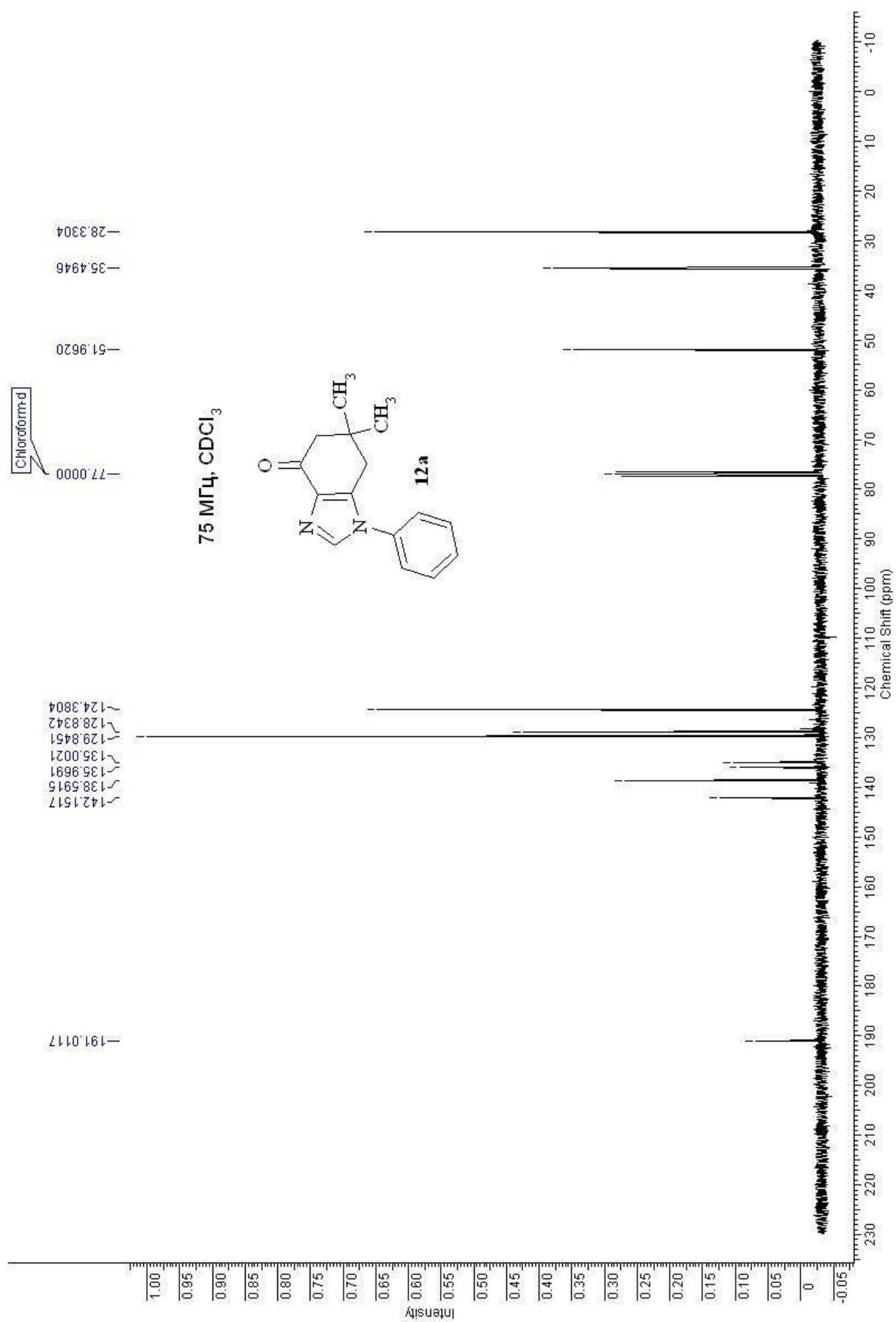
Chemical structure of **12a** is shown above the spectrum:

CC(C)C1C(=O)C2=C(N1)c1ccccc1N2

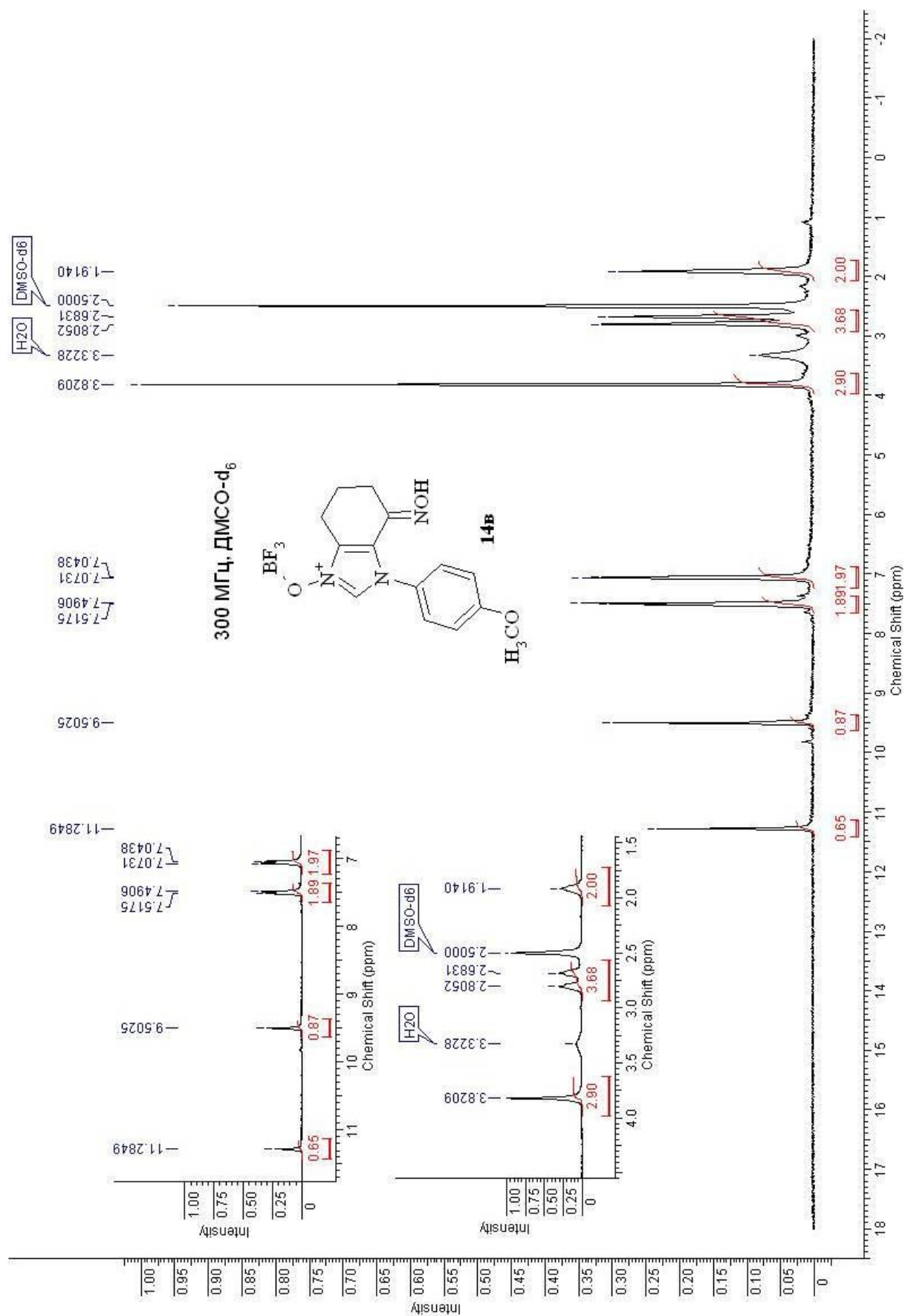
1H NMR (CDCl_3) spectrum of **12a** (300 MHz):

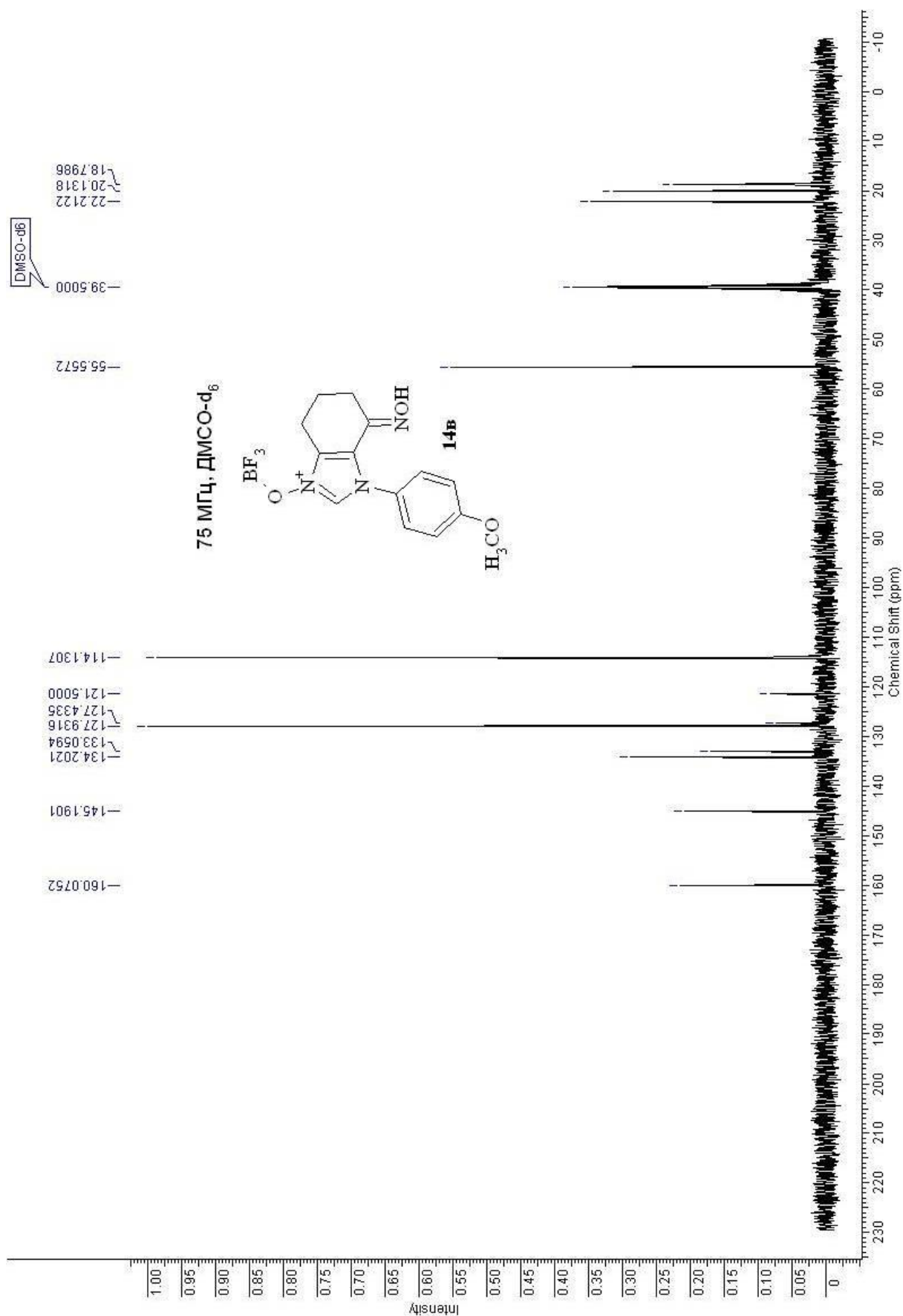
- δ 7.6818, 7.5327, 7.5082, 7.4716, 7.3127, 7.2882 (m, 5H, aromatic protons)
- δ 7.618 (s, 1H, NH)
- δ 7.312 (broad s, 1H, solvent CDCl_3)
- δ 2.4407 (s, 3H, gem-dimethyl protons)
- δ 1.0938 (s, 3H, methyl protons of isopropyl group)

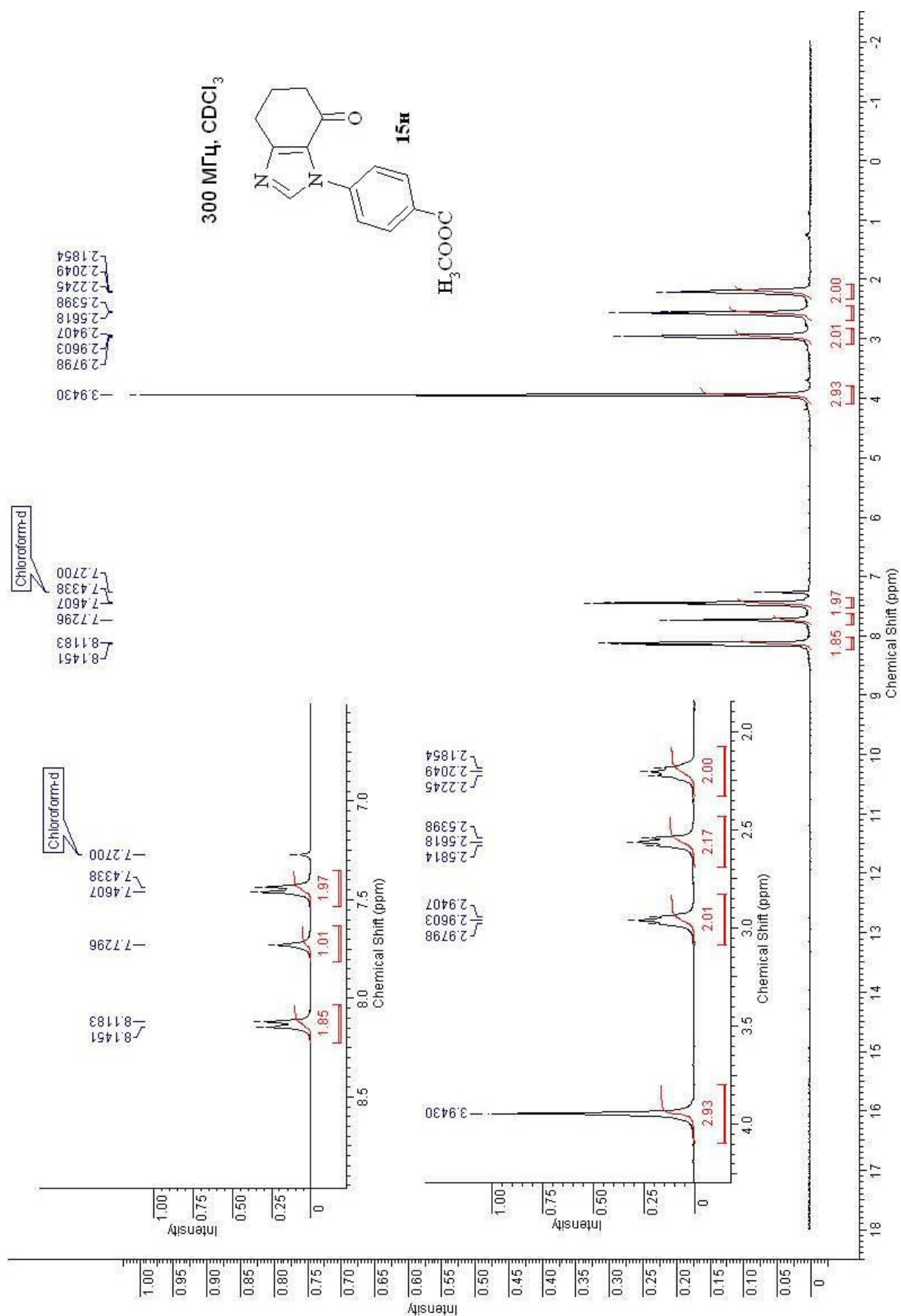
Integration values (from left to right): 1.15, 3.03, 2.08, 1.93, 1.94, 6.00.

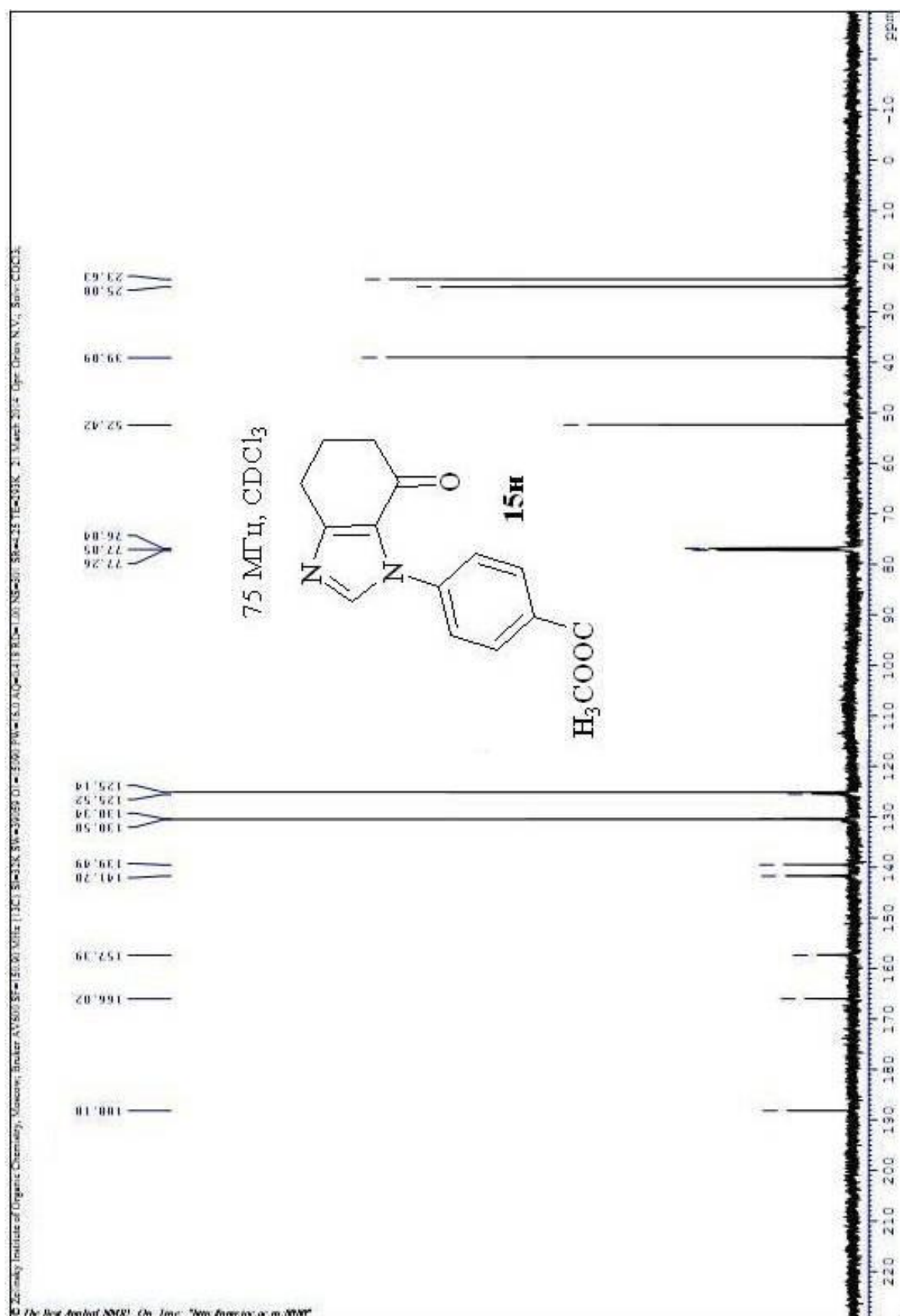
ЯМР ^{13}C спектр соединения **12a** в CDCl_3 

Приложение 12

ЯМР ^1H спектр соединения **14в** в ДМСО- d_6 

ЯМР ^{13}C спектр соединения **14в** в ДМСО- d_6 

ЯМР ^1H спектр соединения **15н** в CDCl_3 

ЯМР ^{13}C спектр соединения **15н** в CDCl_3 

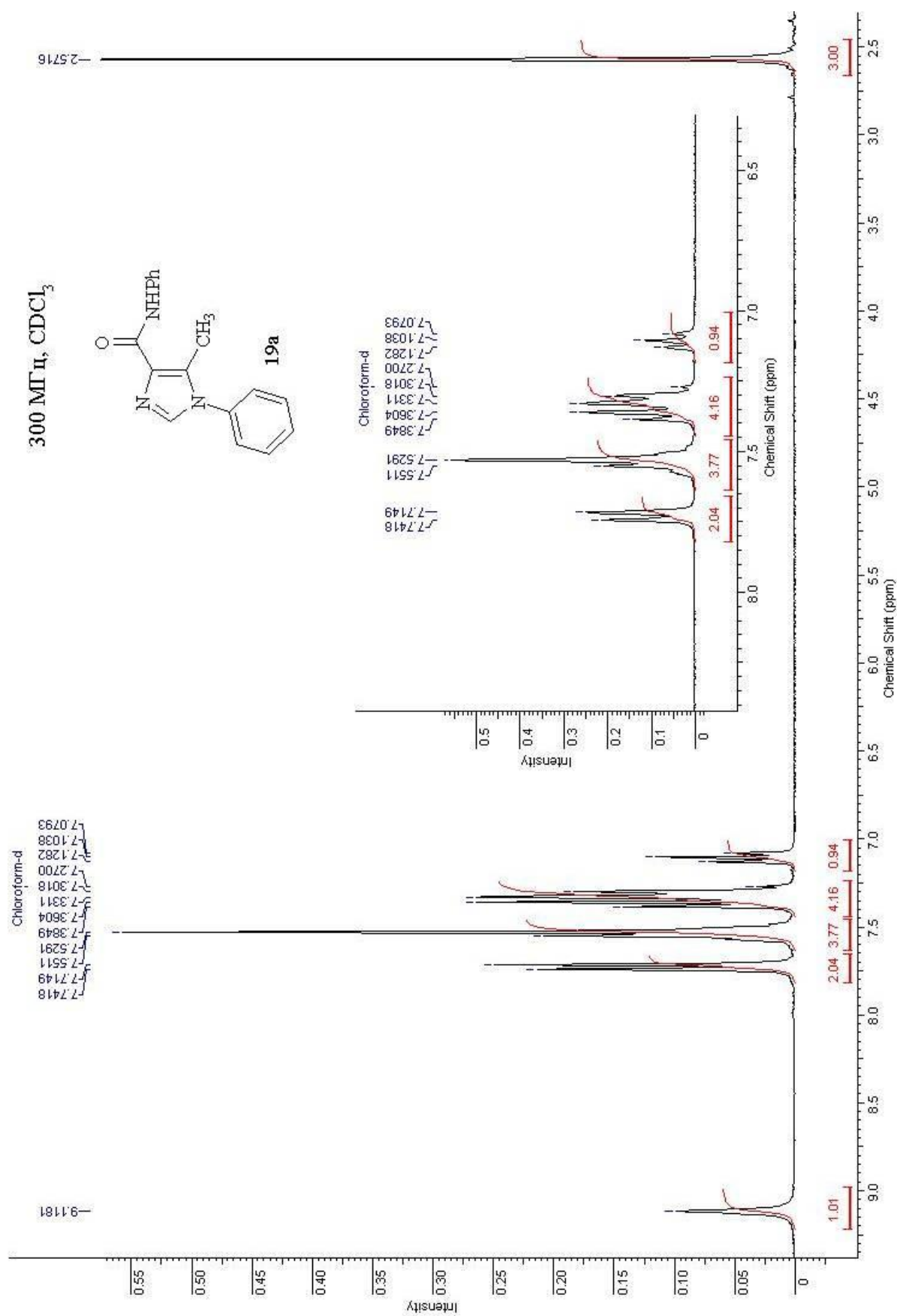
18k

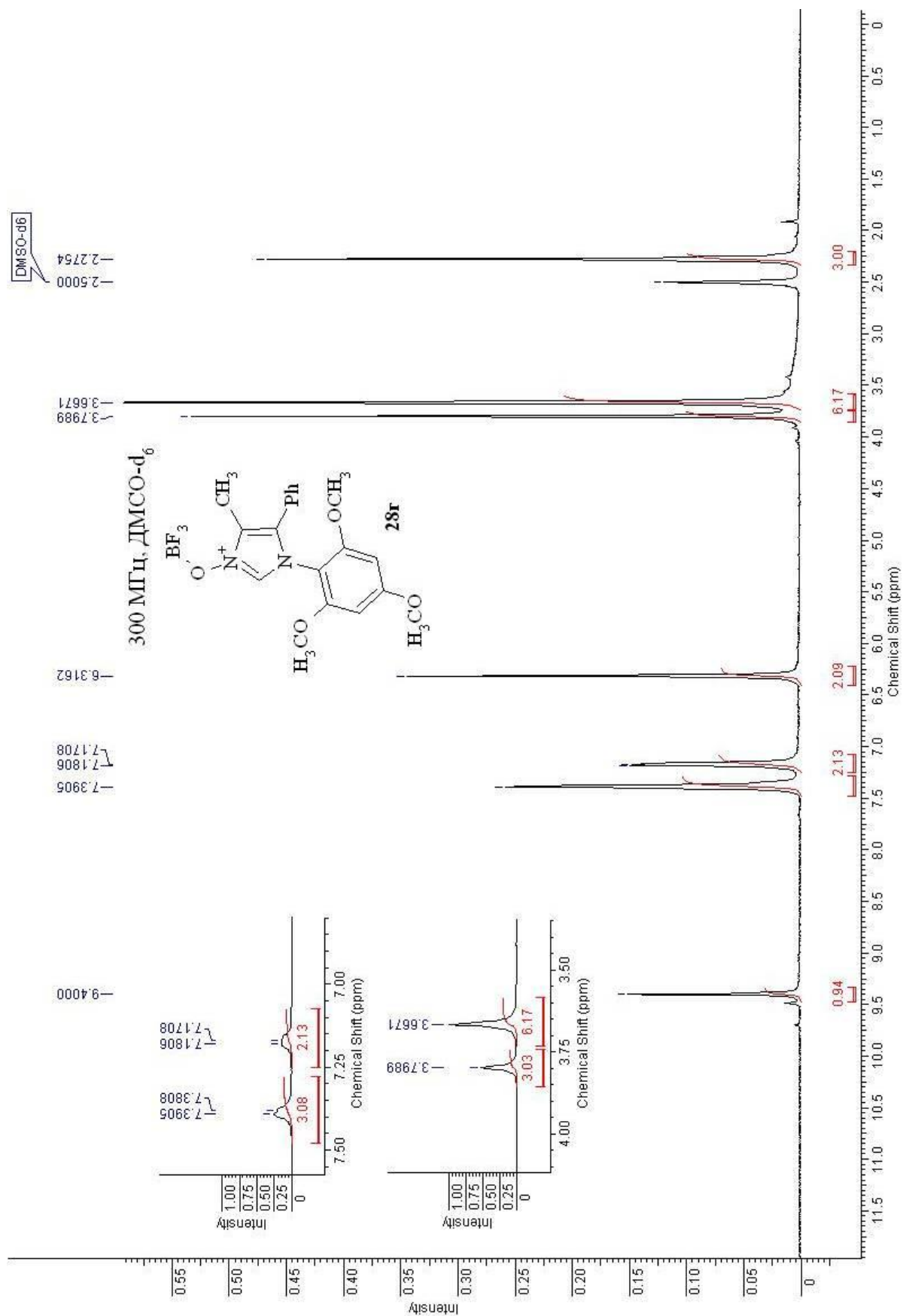
Cc1ccc(cc1)n2c(C)c(=O)nc2N

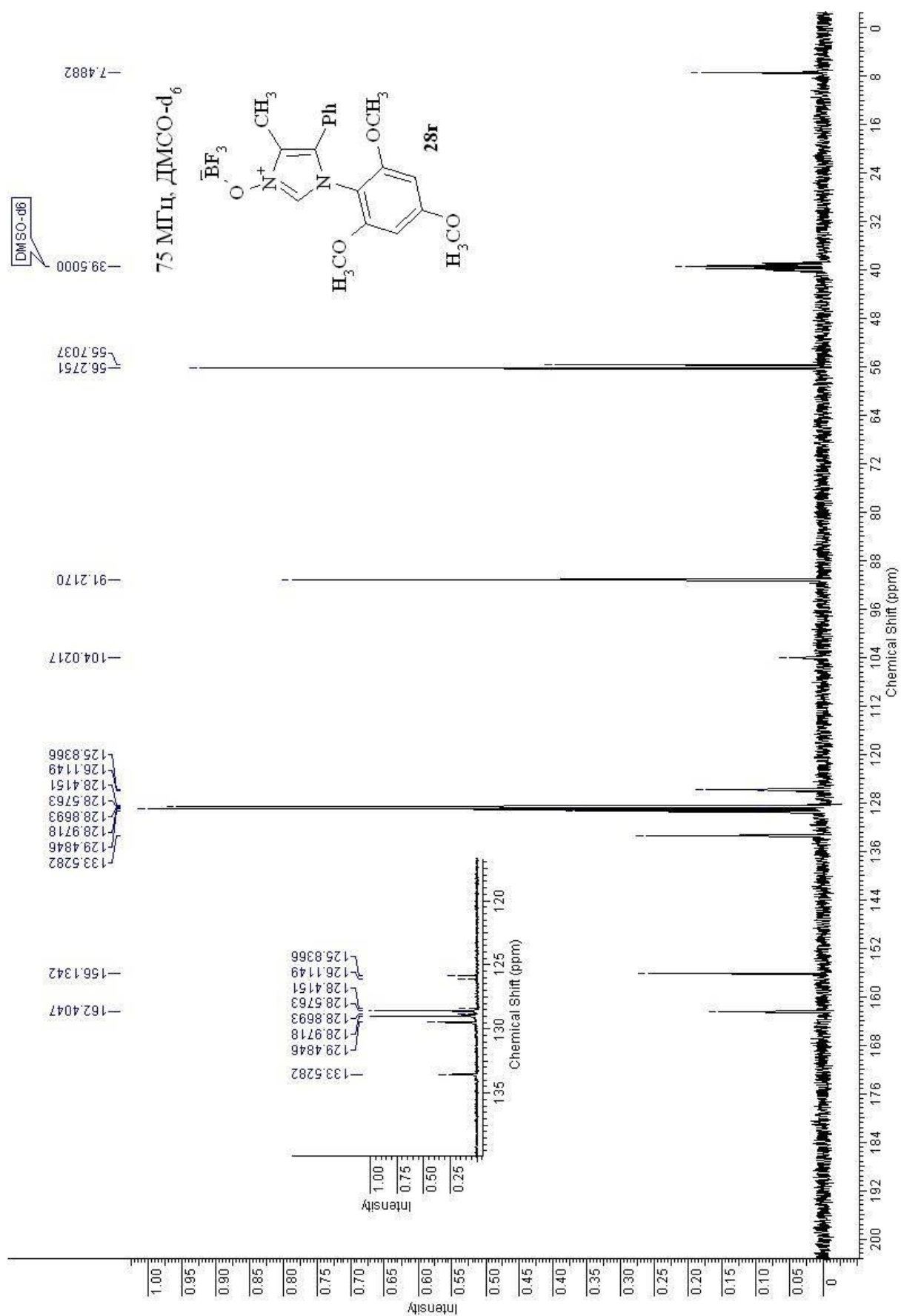
1H NMR spectrum (CDCl₃)

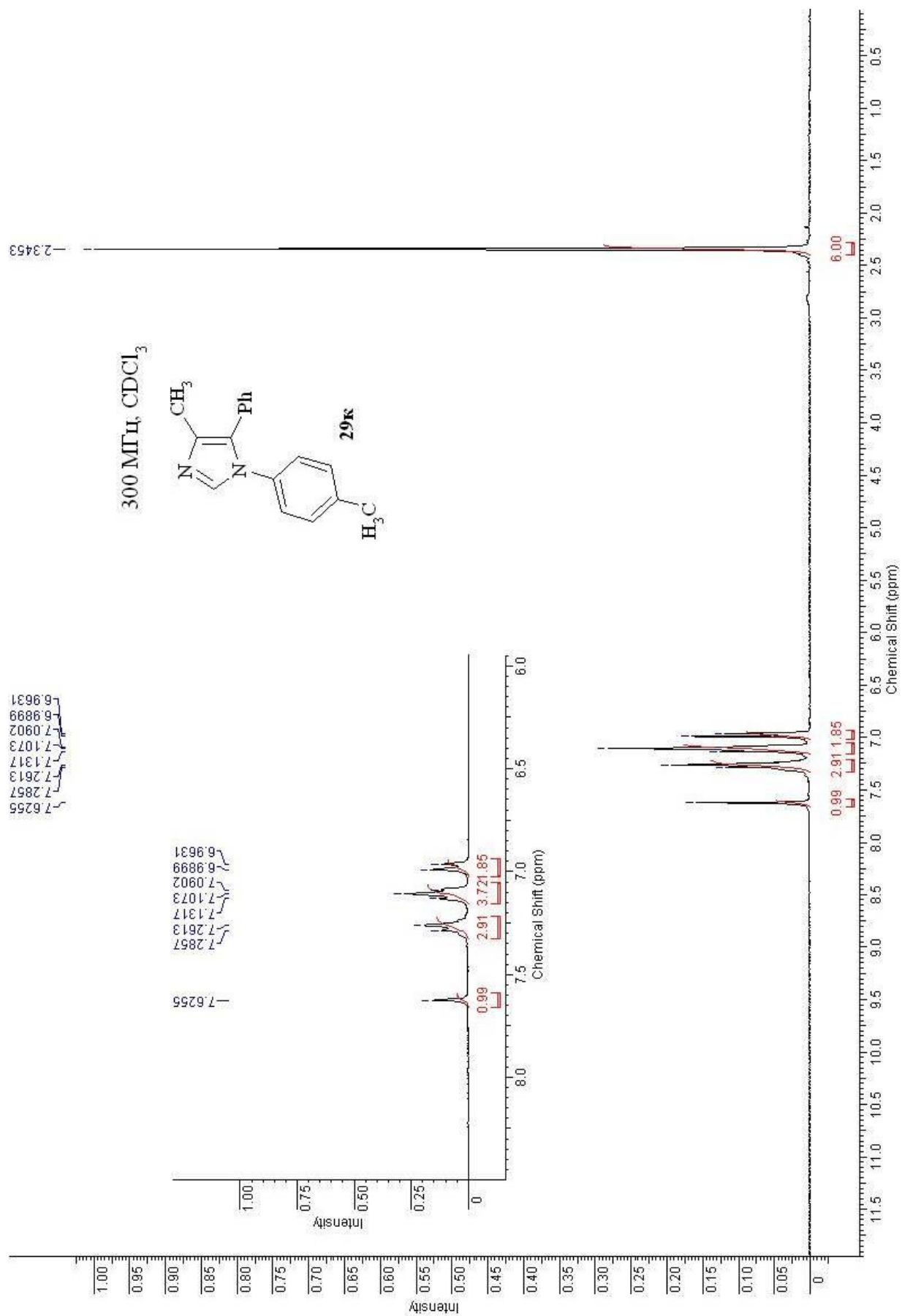
Chemical Shift (ppm): 9.7614, 8.4854, 7.6811, 7.6542, 7.4196, 7.3927, 7.3658, 7.3389, 7.2753, 7.2484, 7.1995, 7.1751, 7.1507, 7.0, 6.0, 5.0, 4.0, 3.0, 2.5574, 2.4791.

Integration: 0.96, 1.00, 2.09, 7.22, 6.00.

ЯМР ^1H спектр соединения **19a** в CDCl_3 

ЯМР ^1H спектр соединения **28r** в ДМСО- d_6 

ЯМР ^{13}C спектр соединения **28r** в ДМСО- d_6 

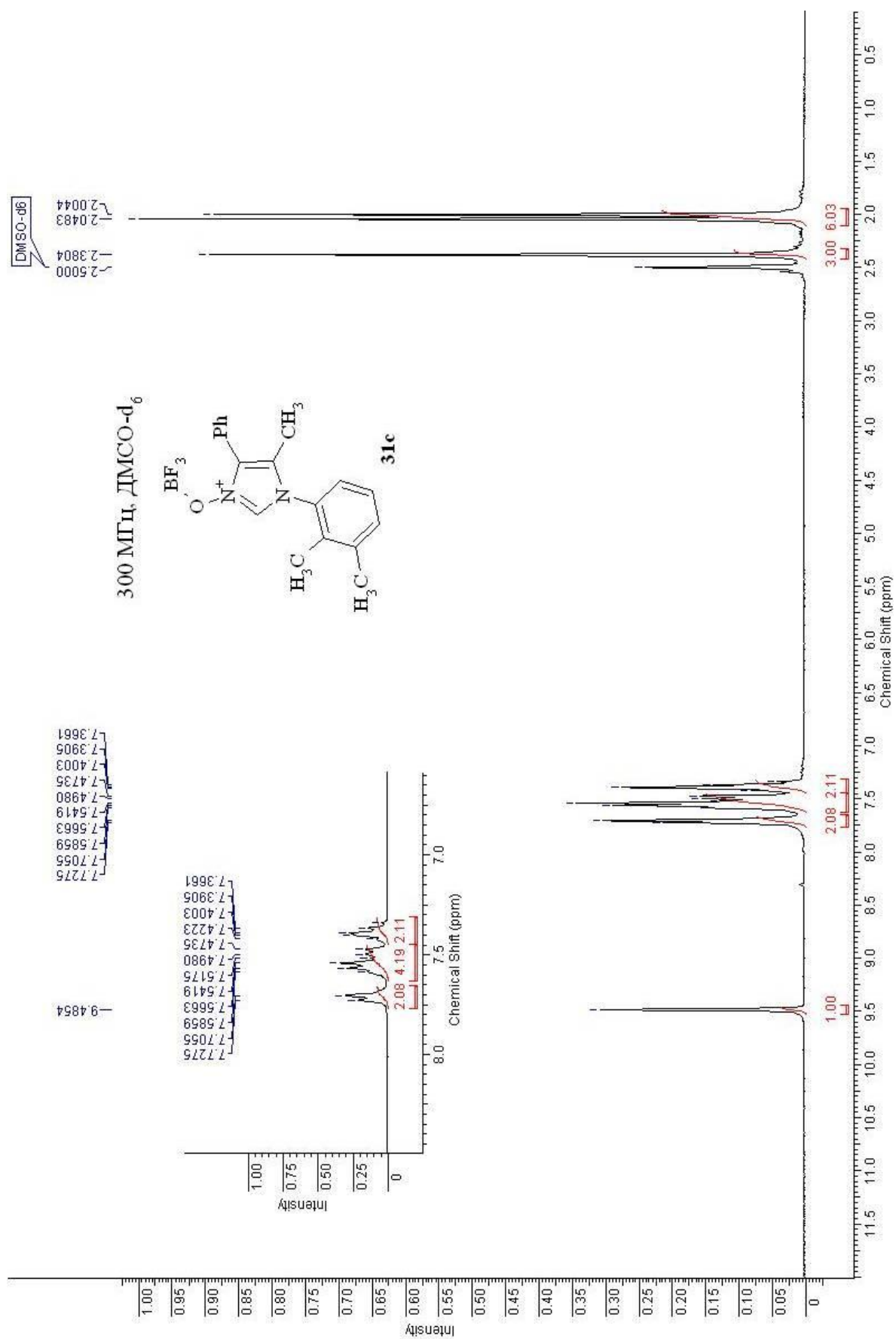
ЯМР ^1H спектр соединения **29к** в CDCl_3 

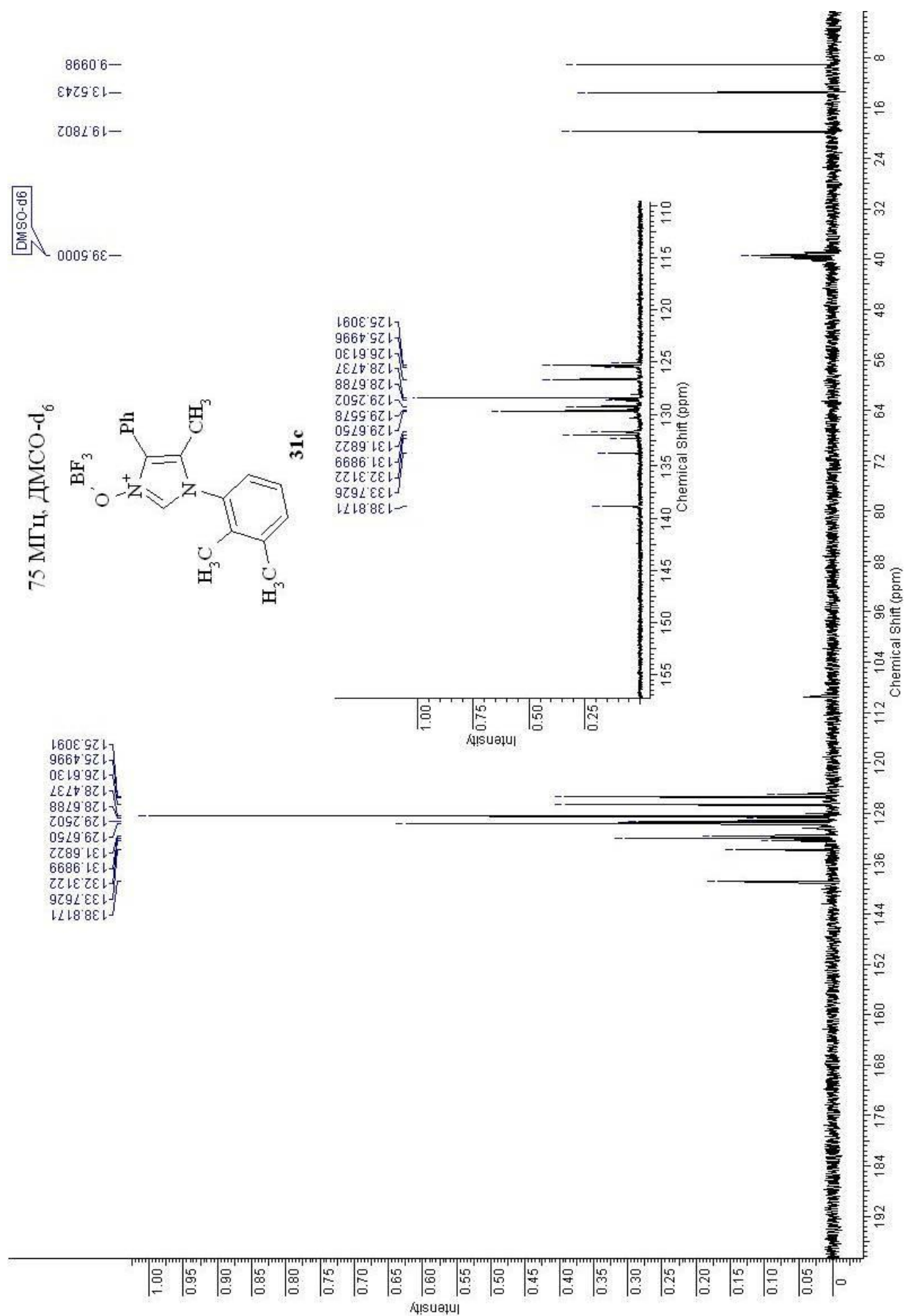
Chemical structure of **29K**: Cc1ccc(cc1)n2c(C)nc(C)c2

¹³C NMR spectrum (CDCl₃) showing peaks for **29K**. The spectrum includes a list of chemical shifts (ppm) on the left and an inset showing the aromatic region (120-140 ppm) with corresponding intensities.

Chemical Shifts (ppm): 137.4488, 136.5258, 136.2181, 134.3282, 129.9769, 129.7279, 129.6692, 128.1163, 127.0614, 126.9882, 124.9957, 124.9957, 128.1163, 127.0614, 124.9957, 13.4599, 20.9025, 77.0000.

Intensity (Inset): 0.1, 0.2, 0.3, 0.4.

ЯМР ^1H спектр соединения **31c** в ДМСО- d_6 

ЯМР ^{13}C спектр соединения **31c** в ДМСО- d_6 

Chemical structure of **32b**: 1-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-3-phenyl-1H-imidazole.

¹H NMR spectrum (300 MHz, CDCl₃ + TMS) showing peaks at the following chemical shifts (ppm): 7.7419, 7.7174, 7.5976, 7.4510, 7.4241, 7.3996, 7.2945, 7.2652, 7.2358, 7.0280, and 6.9987. Integration values are provided for each peak: 2.02, 1.00, 1.00, 2.10, 3.21, 1.98, 2.02, 2.10, 1.98, 2.02, and 1.98.

Приложение 25

ЯМР ^{13}C спектр соединения **32в** в CDCl_3 